Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mexiletin (Namuscla®)

Lupin Europe GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.02.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 14
4.2 Methodik ... 28
4.2.1 Fragestellung ... 28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 30
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 39
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 60
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 77
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 79
4.3.1.3.1.1 Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit ... 79
4.3.1.3.1.2 Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit ... 87

4.3.1.3.1.3 Körperliche Funktionalität: Handgriff- und Augenschließ-Myotonie ... 91
4.3.1.3.1.4 Körperliche Funktionalität: Mobilität ... 95
4.3.1.3.1.5 Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie ... 99
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 105
4.3.1.3.1.7 Sicherheit ... 117
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 136
4.3.1.3.2.1 Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit ... 141
4.3.1.3.2.2 Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit ... 143
4.3.1.3.2.3 Körperliche Funktionalität: Handgriff- und Augenschließ-Myotonie ... 145
4.3.1.3.2.4 Körperliche Funktionalität: Mobilität ... 146
4.3.1.3.2.5 Klinische Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie ... 148
4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 150
4.3.1.3.2.7 Sicherheit ... 155
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 164
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 167
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 167
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 167
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 167
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 168
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 168
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 170
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 171
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 171
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 171
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 172
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 172
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 173
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 174
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 174
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 174
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 175
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 176
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 176
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 176
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 179

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 191
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 191
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 191
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 191
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 191
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 192
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 193
4.7 Referenzliste ... 196
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 201
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 207
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 209
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 210
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 217
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 258

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population) 19

Tabelle 4-2: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens 21

Tabelle 4-3: Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (Sicherheits-Population, n Patienten mit mindestens 1 UE) 23

Tabelle 4-4: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens..... 24

Tabelle 4-5: Ein und Ausschlusskriterien 30

Tabelle 4-6: Klinische Myotonie-Ratingskala (CMS) 45

Tabelle 4-7: Korrelationen zwischen CMS, Lebensqualität und patientenberichtetem Schweregrad der Muskelsteifheit, bewertet mit dem Spearman-Koeffizienten - mITT Population..... 47

Tabelle 4-8: Matrix der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Mexiletin..... 53

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Mexiletin.... 57

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Mexiletin..... 57

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Mexiletin 61

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit Mexiletin 63

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Mexiletin 65

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Mexiletin..... 70

Tabelle 4-15: Charakterisierung der (Gesamt-)Studienpopulationen bei Baseline – RCT mit Mexiletin (mITT) 72

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Mexiletin..... 76

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Mexiletin..... 78

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit 80

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit in RCT mit Mexiletin 80

Tabelle 4-20: Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population)..... 82

Tabelle 4-21: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit (berichtet mithilfe des IVR-Systems) aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)..... 83

Tabelle 4-22: Entwicklung der Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) vor Behandlungsbeginn (Tag 1 oder Tag 22) und bei Behandlungsende (Tag 18 oder Tag 39) (Gesamtstudienpopulation) MYOMEX 84

Tabelle 4-23: Anzahl an Patienten mit einer absoluten VAS-Veränderung ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn (Gesamtstudienpopulation) MYOMEX 86
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit 87
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit in RCT mit Mexiletin 88
Tabelle 4-26 Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit für STATLAND 2012 (mITT Population) 89
Tabelle 4-27: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012) 90
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Handgriff- und Augenschließ-Myotonie .. 91
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Handgriff- und Augenschließ-Myotonie in RCT mit Mexiletin 92
Tabelle 4-30 Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts Handgriff- und Augenschließ-Myotonie für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population) 93
Tabelle 4-31: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für Handgriff- und Augenschließ-Myotonie aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012) 94
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Mobilität 95
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mobilität in RCT mit Mexiletin 96
Tabelle 4-34 Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts Mobilität für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population) 97
Tabelle 4-35: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für Mobilität aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX) 98
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie 100
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie in RCT mit Mexiletin 101
Tabelle 4-38 Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population) 103
Tabelle 4-39: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für klinischen Schwere- und patientenberichteten Invaliditätsgrad der Myotonie aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX) .. 104
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität 106
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit Mexiletin 108
Tabelle 4-42 Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population) 109

Tabelle 4-43: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet mit Hilfe des SF-36 aus der RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012) ... 110

Tabelle 4-44: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet mit Hilfe des INQoL-Scores aus der RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012) ... 112

Tabelle 4-45: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des INQoL-Scores aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX) ... 114

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit ... 117

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit Mexiletin ... 118

Tabelle 4-48: Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (Sicherheits-Population, n Patienten mit mindestens 1 UE) ... 119

Tabelle 4-49: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Mexiletin (STATLAND 2012) ... 120

Tabelle 4-50: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX) ... 122

Tabelle 4-51: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für Sicherheit, klassifiziert nach SOC und Behandlungsperiode, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX) ... 124

Tabelle 4-52: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für häufigste UE (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden), klassifiziert nach SOC und PT, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX) ... 132

Tabelle 4-53: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für medikationsbezogene UE, klassifiziert nach SOC und Behandlungsperiode, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX) ... 133

Tabelle 4-54: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für häufigste medikationsbezogene UE (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden), dargestellt nach SOC und PT, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX) ... 134

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Mutationen der Subgruppen-Studienpopulationen bei Baseline aus RCT mit Mexiletin (mITT Population) (MYOMEX) ... 136

Tabelle 4-56: Charakterisierung der (Subgruppen-) Studienpopulationen bei Baseline aus RCT mit Mexiletin (mITT Population) (MYOMEX) ... 138

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte zur Subgruppenanalyse mit Mexiletin ... 140

Tabelle 4-58: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für Schweregrad der patientenberichteten Muskelsteifheit (berichtet mithilfe des IVR-Systems) aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012) ... 141

Tabelle 4-59: Entwicklung der Werte zur patientenberichteten Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) vor Behandlungsbeginn (Tag 1 oder Tag 22) und bei Behandlungsende (Tag 18 oder Tag 39) (Subgruppenpopulation) (MYOMEX) ... 142

Tabelle 4-60: Anzahl an Patienten mit einem VAS ≥ 50 mm zu Behandlungsbeginn und einer absoluten VAS-Veränderung ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn (Subgruppenpopulation) (MYOMEX) ... 143

Tabelle 4-61: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)..... 144
Tabelle 4-62: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für Handgriff- und Augenschließ-Myotonie aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)..... 145
Tabelle 4-63: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für Mobilität aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX)..... 147
Tabelle 4-64: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für Schwere- und Invaliditätsgrad der Myotonie aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX)..... 149
Tabelle 4-65: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet mit Hilfe des SF-36 aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012) 150
Tabelle 4-66: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet mit Hilfe des INQoL-Scores aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)..... 151
Tabelle 4-67: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des INQoL-Scores aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX)..... 152
Tabelle 4-68: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)..... 156
Tabelle 4-69: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für Sicherheit, klassifiziert nach SOC und Behandlungsperiode, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)..... 158
Tabelle 4-70: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für häufigste UE (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden), klassifiziert nach SOC und PT, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)..... 160
Tabelle 4-71: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für medikationsbezogene UE, klassifiziert nach SOC und Behandlungsperiode, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)..... 161
Tabelle 4-72: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für häufigste medikationsbezogene UE (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden), dargestellt nach SOC und PT, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)..... 163
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche..... 168
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 168
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 169
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche..... 169
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 170
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien..... 172
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 172
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 173
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 175

Tabelle 4-82: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population) 182
Tabelle 4-83: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens 184
Tabelle 4-84: Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (Sicherheits-Population, n Patienten mit mindestens 1 UE) 186
Tabelle 4-85: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens 187
Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 191
Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STATLAND 2012 218
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYOMEX 233
Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STATLAND 2012 und MYOMEX 259

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Mexiletin 59

Abbildung 2: Patientenfluss für STATLAND 2012, nach Statland et al. (2012a), eigene Übersetzung. 232

Abbildung 3: Studienübersicht für MYOMEX, nach MYOMEX (CSR) (2017a), eigene Übersetzung. 256

Abbildung 4: Patientenfluss für MYOMEX, nach MYOMEX (CSR) (2017a), eigene Übersetzung. 257

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADM	abductor digiti minimi
Afssaps	Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, heute ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)
AGEPS	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CGI	Clinical Global Impression
CMAP	compound muscle action potential (zusammengesetztes Muskelaktionspotential)
CMS	Clinical myotonia rating scale (klinische Bewertunngsskala für Myotonie)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPP	Comité de protection des personnes
CRF	case report form (Formular des Fallberichtes)
CTG	Kardiotokografie
d.h.	das heisst
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DM 1	Dystrophe Myotonie Typ 1
DM 2	Dystrophe Myotonie Typ 2
DRCD	Département de la Recherche Clinique et du Dèvelopement
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografie
etc.	Et cetera
ggf.	gegebenenfalls
GMP	Good Manufacturing Practice
HR	Herzfrequenz
ID	Identifikationsnummer

INQoL	individualized neuromuscular quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen an individualisierter neuromuskulärer Lebensqualität)
ITT	Intention to treat
IVR	interactive voice response
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
MC	Myotonia congenita
MCS	mental component summary
Mg	Milligramm
Min	Minimum
mITT	modified intention-to-treat
Ml	Milliliter
Mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTC	Mixed Treatment Comparison
n/a	Wert nicht verfügbar oder nicht anwendbar
NDM	nicht-dystrophe Myotonie
OR	Odds Ratio
PC	Paramyotonia congenita
PCS	physical component summary
PEMP	post-exercise myotonic potential
PP	Per-Protocol
PT	preferred term
QMA	Quantitative myotonia assessment
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
SAF	Safety-Population
SAP	Statistical analysis plan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler

SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannt
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studiesin Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
t.i.d.	ter in die (dreimal täglich)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
USA	United States of America
URC	Unitè de Recherche Clinique
usw.	und so weiter
VAS	Visual analog self-assesment scale (Visuelle Analogskala)
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmässige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ist für den Wirkstoff Mexiletin in der symptomatischen Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen, insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „Best-Supportive-Care“ (BSC) ein Zusatznutzen nachweisbar und, wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) quantifizieren?

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle relevanten Studien zu Mexiletin im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die den Zulassungsbehörden übermittelt wurden. Des Weiteren wurden alle klinischen Studien, in welchen Mexiletin Anwendung fand, basierend auf einer systematischen Literatursuche identifiziert und aufgenommen. Ferner wurde eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/), EU clinical trials register (klinisches Studienregister der Europäischen Union, https://www.clinicaltrialsregister.eu/), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), http://apps.who.int/trialsearch/), sowie der nationalen Studiendatenbank PharmNet.Bund (https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html) durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung von Namuscla® wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Studienpopulation: Erwachsene Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen
- Intervention: Namuscla® (Wirkstoff: Mexiletin)
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-205) die folgende ZVT für die vorliegende therapeutische Indikation bestimmt: „Best Supportive Care“. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a)
- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte

- Studientyp: Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe
- Vollpublikation verfügbar

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Die Vollpublikationen mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien, wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind. Des Weiteren mussten die Studien einer Reihe von Prüfkriterien genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

- Studie 1: STATLAND 2012 (Statland et al., 2012a)
- Studie 2: MYOMEX 2017 (MYOMEX (CSP), 2013a, MYOMEX (CSR), 2017a, MYOMEX (CSR Appendix 16.1.7), 2017b, MYOMEX (SAP), 2015) - Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)

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

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, 2-stufige Crossover-Phase-III-Studie MYOMEX untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Myotonia congenita (MC) und Paramyotonia congenita (PC). Die Studienpopulation bestand aus Erwachsenen (Alter: 18-65 Jahre) mit einer genetisch eindeutig identifizierten Diagnose von MC und PC, die therapienaiv waren, deren Symptome zudem auf der klinischen Bewertunngsskala für Myotonie (Clinical myotonia rating scale, CMS) als schwerwiegend genug eingestuft wurden und die in der kardialen Beurteilung unauffällig blieben.. (MYOMEX (CSR), 2017a)

In der MYOMEX Studie wurden 13 Patienten mit MC und 12 mit PC eingeschlossen. Das Alter der gesamten Studienpopulation lag zwischen 20 und 66 Jahren, und etwa 2/3 der Patienten

waren männlich. Insgesamt war die Compliance in der Studie generell hoch und nur 3 Patienten nahmen ihre Medikamente nicht planmäßig ein. Eine schlechte Compliance als Folge von UEs wurde nur bei zwei Patienten festgestellt.

Das primäre Studienziel in MYOMEX war die Muskelsteifheit, wie sie von Patienten anhand einer visual analogen Skala von 0 bis 100 mm (VAS) beurteilt wurde. Die Muskelsteifheit verbesserte sich nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo signifikant. Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für Patienten, die Mexiletin und Placebo erhielten, betrug - 42,0 mm bzw. + 2,0 mm (-78,0 % gegenüber +2,1 %; Differenz $p < 0,001$). Am Tag 18 hatten 57,1 % der Mexiletin-Patienten, welche einen VAS score ≥ 50 mm als Basiswert hatten, eine absolute Muskelsteifheits-Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≥ 50 mm gegenüber 13,6 % der Placebo-Patienten. Bemerkenswert ist, dass alle bis auf einen Patienten (Patient klagte über Rückenmuskelbeschwerden nach einem Sturz) nach der Mexiletinbehandlung einen niedrigeren Wert der Muskelsteifheit im Vergleich zum Ausgangswert berichteten.

Insgesamt entsprechen die MYOMEX Ergebnisse denen in Statland et al. (2012a), die auch eine signifikante Verbesserung der vom Patienten berichteten Muskelsteifheit zeigten. In Statland et al. (2012a) berichteten 59 NDM Patienten, welche an Steifigkeit litten, den Schweregrad der Muskelsteifheit auf einer Skala (1 = minimal bis 9 = schlechteste je erlebte) mittels des telefonischen Datenerfassungssystems „interactive voice response (IVR) – Tagebuch." Das Behandlungsergebnis lag dabei für Mexiletin bei 2,53 gegenüber 4,21 für Placebo in der ersten Behandlungsperiode (Differenz, -1,68; 95 % KI, -2,66; -0,706; $p < 0,001$); und für Behandlungsperiode 2 bei 1,60 für Mexiletin gegenüber 5,27 für Placebo (Differenz, -3,68; 95% KI, -3,85; -0,139; $p = 0,04$). Diese signifikante Verbesserung des Wertes der Muskelsteifheit steht im Einklang mit den Daten aus der MYOMEX Studie (MYOMEX (CSR) (2017a)).

Die MYOMEX Studie evaluierte auch eine neue klinische Skala zur Beurteilung des Schweregrades der Myotonie (Clinical myotonia scale). Mittels dieser Skala wurde eine signifikante Verbesserung sowohl des klinischen Schweregrads als auch des patientenberichteten Invaliditätswertes beobachtet: Alle Patienten in der MYOMEX Studie, die mit Mexiletin behandelt wurden, wiesen eine Verbesserung ihres Wertes des klinischen Schweregrads mit einer medianen absoluten Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn von -27,00 auf. Für den patientenberichteten Invaliditätsgrad konnte Ähnliches beobachtet werden: Für Patienten mit einer Placebo-Behandlung gab es keine Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, eine mediane absolute Verbesserung von -5,00.

Die Verbesserung des Wertes der Muskelsteifheit führte zu einer Verbesserung aller Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des INQoL, mit höheren Werten als Indiz für eine schlechtere Lebensqualität) am Ende der Behandlungsphase. Die mediane absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die allgemeine Lebensqualität war nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo niedriger (-25,0 gegenüber 1,0). Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte auch in der Studie von Statland et al. (2012a) sowohl mittels SF36 als auch mittels INQoL nachgewiesen werden. So verbesserte Mexiletin

den Gesamt-QoL-Score des INQoL (Mexiletin, 14,0 gegenüber Placebo, 16,7; Differenz, -2,69; 95% KI: -4,07; -1,30; p < 0,001).

Ähnlich zur Steifigkeit erfasste die Studie von STATLAND 2012 den Schweregrad von Schmerz, Schwäche und Müdigkeit mittels IVR (1 = minimal bis 9 = schlechteste je erlebte). Die Behandlung mit Mexiletin war auch mit einer signifikanten Verbesserung dieser Symptome assoziiert. Der patientenberichtete Behandlungseffekt betrug für den Endpunkt Schmerzen 1,54 (Mexiletin) gegenüber 3,17 für Placebo (Differenz: 1,63; 95 % KI: - 2,00; -1,26; p < 0,001), für den Endpunkt Schwäche 1,96 gegenüber 3,22 für Placebo (Differenz: 1,26; 95 % KI: -1,67; -0,861; p < 0,001) und für den Endpunkt Müdigkeit 2,9 gegenüber 3,82 für Placebo (Differenz: 0,918; 95 % KI: -1,30; -0,532; p < 0,001).

In STATLAND 2012 konnte auch eine statistisch signifikante Verbesserung der Handgriff- und Augenschließ-Myotonie unter der Mexiletinbehandlung nachgewiesen werden. Die Zeit zum Öffnen der Faust nach einem erzwungenen Handgriff, verkürzte sich dabei signifikant (Mexiletin, 0,164 Sekunden gegenüber Placebo, 0,494 Sekunden; Differenz -0,330; 95 % KI: -0,63; -0,14; p < 0,001); Werte vor Mexiletinbehandlung waren 1,11 (95 % KI 0,898;3,48) und 0,605 (95 % KI 0,510; 1,84) (siehe Tabelle 4-15), nach Mexiletinbehandlung 0,164 (95 % KI 0,858; 0,294) und nach Placebobehandlung 0,494 (95 % KI 0,281; 0,872). Auch die Zeit zum Öffnen des Auges nach einem erzwungenen Augenschluß verbesserte sich (Mexiletin, 0,161 Sekunden gegenüber Placebo, 0,474 Sekunden; Differenz -0,313; 95 % KI: -0,60; -0,15; p < 0,001); Werte vor Mexiletinbehandlung waren 0,507 (95 % KI 0,486;2,42) und 0,466 (0,455;2,31), nach Mexiletinbehandlung 0,161 (95 % KI 0,704; 0,314) und nach Placebobehandlung 0,474 (95 % KI 0,261;0,871).

In der MYOMEX Studie wurde gezeigt, dass die mediane Zeit, aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen („chair test“), 6,0 Sekunden nach Placebo-Gabe und 5,0 Sekunden nach Mexiletin-Gabe betrug. Die absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn in Sekunden war in der Mexiletin-Studiengruppe größer als in der Placebo-Gruppe (-2,1 Sekunden gegenüber 0,2 Sekunden).

Während der Anwendung von Mexiletin im Rahmen von randomisierten Studien traten UEs mit Mexiletin etwas häufiger auf als unter einer Placebo-Gabe, jedoch wurden keine schweren UEs beobachtet. Die häufigsten Ereignisse, die während der Zeit der Mexiletinbehandlung auftraten und mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet werden, waren Bauchschmerzen, Übelkeit und Schlaflosigkeit. Eine UE (Tachykardie) welche als Folge eines Angstzustandes auftrat, wurde in Zusammenhang mit Mexiletin angesehen. Mexiletin wurde frühzeitig gestoppt und die Tachykardie-UE stellte sich noch am Tag des Medikationsabbruchs ein. Der Patient beschloss seine Studieneinwilligung zurückzuziehen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mexiletin ist eines der wenigen Orphan Drugs, für welches in Deutschland bei seiner Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt wird. Die Ableitung des Zusatznutzens wurde auf Basis der Ergebnisse der beiden oben dargestellten RCTs durchgeführt.

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

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

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

Das 95%-Konfidenzintervall zu Hedges' g...	**Bewertung**
schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] nicht aus	kein relevanter Effekt
schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5]	relevanter Effekt mit kleiner Effektstärke
schließt Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8]	relevanter Effekt mit mittlerer Effektstärke
schließt Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8] aus	relevanter Effekt mit großer Effektstärke

Der Gesamtergebnisüberblick zu Wirksamkeitsendpunkten ist in Tabelle 4-1 abgebildet.

Tabelle 4-1: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität –								
SF 36 – körperliche Summenskala gesamt	44,8	39,2	0,51 (0,14; 0,89)	0,008	n/a	n/a	n/a	n/a
INQoL-QoL gesamt	14,0	16,7	-0,29 (-0,68; 0,10)	0,142	MW -20,67 (SD 24,58)	MW 2,57 (SD 14,95)	Hedges‘ g -1,13 (-1,73;-0,52)	< 0,001

[a] Dieser Endpunkt wird in STATLAND 2012 mithilfe des IVR-Systems gemessen, in MYOMEX mithilfe der VAS (mm). STATLAND 2012 berichteten diesen Endpunkt separat für Mexiletin und Placebo je Behandlungsperiode. MYOMEX berichtet diesen Endpunkt als Entwicklung der Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) bei Behandlungsbeginn bzw. -ende.

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

Der Zusatznutzen für die Wirksamkeitsendpunkte wird gemäß Tabelle 4-2 abgeleitet.

Tabelle 4-2: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

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

Endpunkt (Endpunktkategorie)	STATLAND 2012	MYOMEX	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
	Mexiletin vs. Placebo Effektschätzer (95% KI) p-Wert		
Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie			
MYOMEX: N = 25	n/a	<u>Klinischer Schweregrad:</u> Hedges‘ g -1,32 (-1,94; -0,7) p < 0,001 <u>Patientenberichteter Invaliditätsgrad:</u> Hedges‘ g -1,30 (-1,92;-0,68) p < 0,001	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
STATLAND 2012: SF-36, N = 57; INQoL: N = 51; MYOMEX: N = 25	<u>SF-36:</u> Hedges‘ g 0,51 (0,14; 0,89) p = 0,008 <u>INQoL:</u> Hedges‘ g -0,29 (-0,68; 0,10) p = 0,142	<u>SF-36:</u> n/a <u>InQoL:</u> Hedges‘ g -1,13 (-1,73; -0,52) p < 0,001	Ausmaß Zusatznutzen: gering

[a] Dieser Endpunkt wird in STATLAND 2012 mithilfe des IVR-Systems gemessen, in MYOMEX mithilfe der VAS (mm). STATLAND 2012 berichteten diesen Endpunkt separat für Mexiletin und Placebo je Behandlungsperiode. MYOMEX berichtet diesen Endpunkt als Entwicklung der Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) bei Behandlungsbeginn bzw. -ende.

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

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

Der Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (Sicherheits-Population, n Patienten mit mindestens 1 UE)

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

[a] UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related“ UE)

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

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

Auch für die Sicherheitsendpunkte wurde die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Studienergebnisse durchgeführt. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die Sicherheitsendpunkte in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt (Endpunktkategorie)	STATLAND 2012	MYOMEX	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
	Mexiletin vs. Placebo Effektschätzer (95% KI) p-Wert		
UEs jeglicher Ursache			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	RR 2,18 (1,18;4,02) p = 0,012	RR 1,67 (0,90;3,08) p = 0,102	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Medikationsbezogene UEs[a]			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 3,67 (1,16;11,58) p = 0,027	Ausmaß Zusatznutzen: geringerer Nutzen
Schwere UEs			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 3,00 (0,13;70,30)* p = 0,495	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
SUEs			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 1,00 (0,02;48,52)* p = 1,000	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs, die eine Begleitmedikation erforderten			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 1,50 (0,48;4,68) p = 0,485	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen

[a] UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related" UE)
* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis") wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

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

Für Namuscla®, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Morbidität – Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit

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

In der MYOMEX-Studie (MYOMEX (CSR), 2017a) verbesserte sich die Muskelsteifheit nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo signifikant: Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für Patienten, die Mexiletin und Placebo erhielten, betrug absolut -42 mm bzw. 2 mm (- 78 % vs +2 %; Differenz p < 0,001). Das Hedges‘ g beträgt -1,11 (95 % KI: -1,72; - 0,51; p = 0,001).

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

Morbidität – Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit

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

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

Morbidität – Körperliche Funktionalität: Myotonie von Handgriff- und Augenschließen

In STATLAND 2012 konnte auch eine statistisch signifikante Verbesserung der Handgriff- und Augenschließ-Myotonie unter der Mexiletinbehandlung nachgewiesen werden. Die Zeit zum Öffnen der Faust nach einem erzwungenen Handgriff, verkürzte sich dabei signifikant (Mexiletin, 0,164 Sekunden gegenüber Placebo, 0,494 Sekunden; Unterschied -0,33; 95 % KI: -0,64; -0,02); Werte vor Mexiletinbehandlung waren 1,11 (95 % KI 0,898;3,48) und 0,605 (95 % KI 0,510; 1,84), nach Mexiletinbehandlung 0,164 (95 % KI 0,0858; 0,294) und nach Placebobehandlung 0,494 (95 % KI 0,281; 0,872). Auch die Zeit zum Öffnen des Auges nach einem erzwungenen Augenschluß verbesserte sich (Mexiletin, 0,161 Sekunden gegenüber Placebo, 0,474 Sekunden; Unterschied -0,313; 95 % KI: -0,60; -0,15); Werte vor Mexiletinbehandlung

waren 0,507 (95 % KI 0,486;2,42) und 0,466 (0,455;2,31), nach Mexiletinbehandlung 0,161 (95 % KI 0,0704; 0.314) und nach Placebobehandlung 0,474 (95 % KI 0,261; 0,871). Das Hedges‘ g beträgt für die Myotonie des Handgriffs -0,39 (95 % KI: -0,76; - 0,02; p = 0,039) und für die Myotonie des Augenschließens -0,36 (95 % KI: -0,73; 0,02; p = 0,061). (Statland et al., 2012a)

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

Morbidität – Körperliche Funktionalität: Mobilität

Die mediane Zeit, aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen („chair test“), betrug 6,0 Sekunden nach Placebo-Gabe und 5,0 Sekunden nach Mexiletin-Gabe. Die absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn in Sekunden war in der Mexiletin-Studiengruppe größer als in der Placebo-Gruppe (-2,1 Sekunden gegenüber 0,2 Sekunden). Das Hedges‘ g beträgt für die Mobilität -0,97 (95 % KI: -1,56; -0,37, p = 0,002). (MYOMEX (CSR), 2017a)

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

Morbidität – Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie

In der MYOMEX-Studie wiesen alle Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, eine Verbesserung ihres klinischen Schweregrads der Myotonie mit einer medianen absoluten Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn von -27,00 auf (Hedges‘ g: -1,32, 95 % KI: -1,94; -0,70, p < 0,001). Für den patientenberichteten Invaliditätswert konnte Ähnliches beobachtet werden: Für Patienten mit einer Placebo-Behandlung gab es keine Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, eine mediane absolute Verbesserung von -5,00 (Hedges‘ g: - 1,30, 95 % KI: -1,92; -0,68, p < 0,001). (MYOMEX (CSR), 2017a)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

In der MYOMEX-Studie führte eine Behandlung mit Mexiletin zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität am Ende der Studienbehandlung, gemessen anhand der INQoL Domänen für Aktivität, Soziale Beziehungen, Emotionen, Unabängigkeit und Körpererscheinung. Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für die allgemeine Lebensqualität war nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo niedriger (-25,0 vs. 1,0). Das Hedges‘ g betrug -1,13 (95 % KI: -1,73; -0,52, p < 0,001). (MYOMEX (CSR), 2017a)

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

Sicherheit

Auf Basis der UE im Behandlungszeitraum wurden für den Endpunkt Sicherheit der Zusatznutzen und der geringere Nutzen der Mexiletin-Behandlung untersucht. Daraus ergibt sich für die Sicherheitsendpunkte „UE jeglicher Art“, der „medikationsbezogenen UE“, der „schweren UE“ und der „UE, die eine Begleitmedikation erforderten“, kein Zusatznutzen, aber auch kein geringerer Nutzen.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ist für den Wirkstoff Mexiletin in der symptomatischen Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen, insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „Best-Supportive-Care“ (BSC) ein Zusatznutzen nachweisbar und, wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) quantifizieren?

Die Beantwortung dieser Frage, mittels Methoden der evidenzbasierten Medizin, ist das Ziel des vorliegenden Dokuments.

Patientenpopulation:

Erwachsene Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen

Intervention:

Mexiletin ist ein Klasse-1b-Antiarrhythmikum, das auf der Vaughan-Williams-Klassifikation basiert, lokalanästhetische Eigenschaften aufweist und in Struktur und Aktivität Lidocain (Lignocain) und Flecainid ähnelt.

Bei myotonen Erkrankungen liegt eine Störung der muskulären Ionenkanäle vor, was zu einer Übererregbarkeit der Muskelfaser führt. Nach einer voluntären Muskelkontraktion kommt es dabei zu unkontrollierten Nachpotentialen, die die Entspannung der Muskelfaser verhindern. Solche Nachpotentiale können elektromyographisch aufgezeichnet werden und sind charakteristisch für Natrium- und Chloridkanalstörungen (Fournier et al., 2004, Heatwole et al., 2013). Der Wirkungsmechanismus von Mexiletin ist bei allen myotonen Erkrankungen gleich. Es wirkt durch eine schnelle Inaktivierung der muskulären spannungsabhängigen Natriumkanäle und verhindert dadurch die Ausbreitung eines Aktionspotentials entlang der Muskelfaser. Dabei blockiert Mexiletine die Natriumkanäle mit einer stärkeren Potenz bei übermäßigem Anstieg von Aktionspotenzialen (frequenzabhängiger Block) und/oder bei längerer Depolarisation (spannungsabhängiger Block), wie es in erkrankten Geweben auftritt, als bei physiologischer Erregbarkeit (ruhender oder tonischer Block). Mexiletin wirkt daher vor allem auf Muskelfasern, die wiederholten Entladungen ausgesetzt sind welche bei einer Natrium- oder einer Chloridkanal Dysfunktion auftreten (Wang et al., 2004).Mexiletin verbessert dabei die Myotonie-Symptome durch Verringerung der Muskelsteifheit.

Vergleichstherapie:

Der G-BA hat im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-205) folgende ZVT bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a):

Die ZVT für die symptomatische Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen ist „Best-Supportive-Care“ (BSC).

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a). Solch ein multidisziplinärer Therapieansatz und die bislang nur wenig belastbaren Studiendaten für einzelne Therapien sowie die Besonderheiten der verschiedenen Therapiezentren erlauben es nicht, einen allgemein verbindlichen Therapiealgorithmus zu definieren.

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Morbidität

- Punktwert für patientenberichteten Schweregrad der Muskelsteifheit
- Patientenberichtete Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit
- Körperliche Funktionalität: Funktionale Werte wie Handgriff- und Augenschließ-Myotonie sowie der sog. „chair test“ als Hinweis für Mobilität (Sitzen, Stehen, Gehen)

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen an individualisierter neuromuskulärer Lebensqualität (INQoL, individualized neuromuscular quality of life) und dem SF-36

- Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie basierend auf der klinischen Myotonie-Ratingskala (CMS, clinical myotonia rating scale)

Sicherheit

- Unerwünschtes Ereignis (UE)

- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE, serious adverse event)

Studientypen:

Für Namuscla® soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden, welche in diesem Falle randomisierte kontrollierte klinische Studien waren. Weitere Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen wurden aus der Bewertung ausgeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-5: Ein und Ausschlusskriterien

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene mit nicht-dystrophen myotonen Störungen [a]	A1 A2	Kinder und Jugendliche Andere Indikationen
Intervention	E2	Namuscla®-Kapseln sind rötliche Hartgelatinekapseln (20 mm), die mit weißem Pulver gefüllt sind.	A3	Behandlung mit anderen Therapeutika sowie abweichenden Dosierungen und Formulierungen von Mexiletin
Kontrollgruppe	E3	Best Supportive Care	-	Keine Einschränkungen

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkte	E4	**Morbidität** • Punktwert für patientenberichteten Schweregrad der Muskelsteifheit • Patientenberichtete Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit • Körperliche Funktionalität: Handgriff- und Augenschließ-Myotonie sowie Mobilität („chair-test“) • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen an individualisierter neuromuskulärer Lebensqualität (INQoL, individualized neuromuscular quality of life) und dem SF-36 • Punktwert auf der klinischen Myotonie-Ratingskala (CMS, clinical myotonia rating scale) für den klinischen Schwere- und patientenberichteten Invaliditätsgrad der Myotonie **Sicherheit** • UE • SUE	A4	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie(n) (RCT)	A5	Alle niedrigeren Evidenzstufen als RCTs
Studiendauer	E6	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte[b]	A6	Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar
Sprache	E8	Englisch, Deutsch	A7	Andere Sprachen

[a] Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.
[b] Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:

Population

Die oben beschriebene Population entspricht der zugelassenen Population für die Verwendung des Medikaments Namuscla®.

Intervention

Namuscla®-Kapseln sind rötliche Hartgelatinekapseln (20 mm), die mit weißem Pulver gefüllt sind.

Vergleichstherapie

Am 28. November 2018 fand ein Beratungsgespräch gem. §8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2017)

zwischen dem pharmazeutischen Hersteller und dem G-BA statt. In der finalen Niederschrift (2018-B-205) bestätigte der G-BA die Besonderheit des Orphan Drug Status gemäß der Verfahrensordnung wie folgt: „Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§35a SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 GBV V). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs mit einem Umsatz unter 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel §5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018b)

Dementsprechend erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Namuscla® auf Grundlage folgender Zulassungsstudien:

- Studie 1: STATLAND 2012 (Statland et al., 2012a)
- Studie 2: MYOMEX (MYOMEX (CSP), 2013a, MYOMEX (CSR), 2017a, MYOMEX (CSR Appendix 16.1.7), 2017b, MYOMEX (SAP), 2015)

Zur Bestimmung der ZVT wurde in der Niederschrift eine Best Supportive Care Therapie festgelegt.

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach §35 Abs. 1b Satz 5 SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2017), §5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2017) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt §7 Abs. 2 Satz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018b) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit Bezug genommen werden. Die genannten Endpunkte wurden am 28. November 2018 im Rahmen des Beratungsgespräches 2018-B-205 gem. § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2017) zwischen dem pharmazeutischen Hersteller Lupin Europe GmbH und dem G-BA, bestätigt.

Studiendauer

Durch die große Diversität der relevanten klinischen Endpunkte und deren unterschiedlicher zeitlicher Relevanz wurde keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

Studientyp

Für Namuscla® soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden, welche in diesem Falle randomisierte kontrollierte klinische Studien waren. Weitere Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen werden aus der Bewertung ausgeschlossen.

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Um die gesamte verfügbare Evidenz zu evaluieren, wurde hinsichtlich des Publikationsjahres keine Einschränkung vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 02.11.2018 in den Datenbanken PubMed der US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed inkl. MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt.

Für jede der Datenbanken wurde die verwendete Suchstrategie individuell angepasst. Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-A. Dabei wurde die Suche getrennt für jede Datenbank durchgeführt. Bei den Datenbanken PubMed und EMBASE wurde gemäß dem vom G-BA vorgeschlagenen Filter Wong 2006 eine Einschränkung auf RCTs in die Suchstrategie aufgenommen. Es wurden sowohl englische als auch deutsche Artikel berücksichtigt. Die Suchergebnisse wurden von zwei Gutachtern unabhängig bewertet und im Falle einer Meinungsverschiedenheit diskutierten die beiden Gutachter, bis ein Konsens erreicht war. Gleichermaßen wurde für jene Artikel verfahren, für die ein Volltextreview notwendig war. Alle aufgrund der Überprüfung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4C dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden ab Kapitel 4.3 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgt separat in den Studienregistern clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/), EU clinical trials (https://www.clinicaltrialsregister.eu/), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, http://apps.who.int/trialsearch/), sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) und wurde zuletzt am 02.11.2018 durchgeführt.

Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen. Gesucht wurde mit dem Handels- / bzw. Wirkstoffnamen ohne Einschränkung auf die Indikation. Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B.

Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet und bei Nichtübereinstimmung gegebenfalls durch Diskussion aufgelöst. Bei den als Resultat dargestellten Studien wurden per Hand geprüft, ob diese in der Indikation NDM durchgeführt wurden. Die Studien, die durch die Suche in anderen oben genannten Studienregistern identifiziert wurden, wurden mit den in clinicaltrials.gov identifizierten Studien abgeglichen. Ebenso wurden die Treffer auf Mehrfachnennungen/Doppeleintragungen überprüft (Dublettenprüfung).

Alle ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

Alle eingeschlossenen Treffer wurden in Tabelle 4-11 bzw. Tabelle 4-12 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers und der Suche in den Studienregistern gemäß 4.2.3.3 ergibt, wird anhand der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z.B. Assessment Reports der Zulassungsbehörden) wurden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wurde bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei wurden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 5.0 wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017). Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien entspricht den oben beschriebenen Vorgaben für randomisierte kontrollierte Studien gemäß den Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in den Studien Statland und MYOMEX zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt (MYOMEX (CSR), 2017a, Statland et al., 2012a):

- Demografische Charakteristika
  - Alter
  - Geschlecht
  - Ethnie

Patientenrelevante Endpunkte

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit (Morbidität)
- Patientenberichtete Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit (Morbidität)
- Körperliche Funktionalität: Funktionale Myotonie von Handgriff-, Augenschließen und Mobilität („chair test“) (Morbidität)
- Klinischer Schwere und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie (Morbidität)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Evidenzbasis

Das Anwendungsgebiet umfasst die nicht-dystrophen myotonen Störungen (MYOMEX (CSR), 2017a, Statland et al., 2012a).

Die Operationalisierungen werden in Kapitel 4.3.1.3 beschrieben. Nachfolgend werden die Endpunkte beschrieben.

Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit

In STATLAND 2012 wurde der Schweregrad der Muskelsteifheit mithilfe des telefonischen interaktiven Datenerfassungssystems „interactive voice response“ (IVR) berichtet. Der Schweregrad der Muskelsteifheit wurde auf einer Skala, wobei 1 das minimale, 9 das Schlimmste war, was je erlebt wurde (kein Symptom = 0 für die Analyse; für die Analyse wurde der durchschnittliche Schweregrad der Muskelsteifheit für jeden Teilnehmer der vor Behandlung über Beschwerden klagte aus den täglichen Anrufen in den Wochen 3-4 jeder Behandlungsperiode berechnet).

In MYOMEX wurde der Schweregrad der Muskelsteifheit von Patienten in Form eines Scores mithilfe einer Visuellen Analogskala (VAS, 0 - 100 mm) berichtet. Eine VAS ist eine Selbsteinschätzungsskala und als absolutes Maß konstruiert, mit einer 100 mm geraden horizontalen Linie, die die Endpunkte ‚keine Steifheit‘ und ‚schlimmstmögliche Steifheit‘ aufweist. Die Antworten der Patienten werden auf der Linie zum nächsten Millimeter (einer 100-Punkte-Skala) bewertet (MYOMEX (CSR), 2017a, Statland et al., 2012a).

Myotonie der Skelettmuskel kann bei Patienten eine eingeschränkte Beweglichkeit oder Funktionseinschränkung hervorrufen. Diese betrifft sowohl die Hand-, Finger-, Unterarm-, Fuß- und Unterschenkelmuskulatur als auch Gesichts-, Zungen-, Atem-, Schluck-, Rumpf- und vordere Halsmuskulatur (Kopfheben nach vorne kaum möglich), aber auch Oberschenkel- und Oberarmmuskulatur können betroffen sein (Schoser, 2017a). Myotonie in den Beinmuskeln kann die Gehfähigkeit beeinträchtigen, da ein schwacher Fußheber die Gefahr des Hängenbleibens mit den Füßen erhöht. Betroffene gehen evtl. schleppend, stolpern immer wieder über geringe Bodenunebenheiten und stürzen. Myotonie im Bereich der Hand- und Armmuskulatur schwächt bzw. verzögert das Greifen und Loslassen. Patienten mit einer nicht-dystrophen Myotonie leiden oft an einem transienten Kraftverlust, was zu unkoordinierten Bewegungsabläufen der Hände und Beine führen kann, die die manuelle und mobile Geschicklichkeit beeinträchtigen und zu Problemen im Alltag führen kann und schliesslich die Berufsausübung Betroffener beeinträchtigen kann (Schoser, 2017b). Die Steifigkeit der Muskulatur in Gesicht und Zunge kann zu Sprechproblemen führen. Axiale Myotonie kann die Nackenbewegung beeinträchtigen, und Myotonie der kranialen Muskeln kann das Kauen, Schlucken oder das Öffnen der Augenlider beeinträchtigen (Heatwole et al., 2013). Diese Funktionseinschränkungen können für den Patienten eine große Belastung darstellen. Der Schweregrad der Muskelsteifheit stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Patientenberichtete Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit

In STATLAND 2012 wurden patientenberichtete Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit wurden mithilfe des telefonischen interaktiven Datenerfassungssystems „interactive voice response (IVR) berichtet. Muskelsteifheit, Schmerz, Schwäche und Müdigkeit stellten die vier Kategorien von Symptomschwere und -frequenz dar, die gemeinsam den Schweregrad der Muskelsteifheit bildeten (Statland et al., 2011). Patientenberichtete Muskelsteifheit ist ein primärer Endpunkt und als solcher separat in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt. Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit wurden auf einer Skala von 1-9 gemessen, wobei 1 das minimale, 9 das Schlimmste war, was je erlebt wurde (kein Symptom = 0 für die Analyse; für die Analyse

wurde der durchschnittliche Schweregrad der Muskelsteifheit für jeden Teilnehmer aus den täglichen Anrufen in den Wochen 3-4 jeder Behandlungsperiode berechnet).

In Statland 2012 sowie MYOMEX wurden die Symptomkategorien Muskelsteifigkeit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit mithilfe des INQoL-Fragebogens berichtet. Dieser besteht aus 4 Hauptdomänen, die in 10 Subdomänen unterteilt sind (Seesing et al., 2015, Vincent et al., 2007). Jede Subdomäne besteht aus Fragen mit 3 bis 14 Items, wobei die Antworten auf einer 7-Punkte-Likert-Skala angegeben sind. Rohdaten werden für jede Subdomäne in eine Punktzahl von 0-100 konvertiert, wobei eine höhere Punktzahl eine größere, negative Auswirkung auf die Lebensqualität bedeutet mit Ausnahme der Domäne Behandlungseffekt, wo ein höherer Wert eine positive Auswirkung bedeutet. Die 4 Haupt- und Subdomänen sind:

- Symptome (Muskelblockade, Schwäche, Schmerz, Müdigkeit)
- Leben (Aktivitäten, soziale Beziehungen, Unabhängigkeit, Emotionen, Körperbild)
- Behandlungseffekt (wahrgenommener und erwarteter Behandlungseffekt)
- allgemeine Lebensqualität (Aggregation aller fünf Subdomänen der Hauptdomäne „Leben“: Aktivität, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen, Körperbild)

Für diesen Endpunkt werden ausschließlich die Subdomänen Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit der Hauptdomäne „Symptome“ berichtet. Der INQoL-Fragebogen wurde für Erwachsene mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen einschließlich nicht-dystropher Myotonien validiert (Sansone et al., 2012, Vincent et al., 2007). Die Endpunkte Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit umfassen drei der wichtigsten und patientenrelevantesten Symptome der Myotonie.

Körperliche Funktionalität: Myotonie von Handgriff- und Augenschließen

In STATLAND 2012 erfolgte die klinische Erfassung der Handgriff- und Augenschließ-Myotonie in Sekunden. Es wurde dabei die Zeit zum Öffnen der Faust/des Auges nach einem erzwungenen Handgriff/Augenschließen gemessen. Ebenfalls wurde ein quantitatives Maß der Handgriffmyotonie (ein sog. „quantitative myotonia assessment of handgrip“, QMA handgrip) mithilfe eines handelsüblichen Griff-Dynamometers und einem computergestützten Erfassungssystem ermittelt. Es wurden die maximalen freiwilligen Kontraktionen nach erzwungenem rechtem Handgriff aufgezeichnet und die Zeit zum Entspannen von 90 % bis 5 % der maximalen Kraft bestimmt. In MYOMEX wurde dieser Endpunkt nicht berichtet. Der Endpunkt Handgriff- und Augenschließ-Myotonie sind frühe Anzeichen und zeitgleich Symptome und Diagnostik einer Myotonie, welche vom Gemeinsamen Bundesausschuss als patientenrelevant anerkannt wurden. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a)

Körperliche Funktionalität: Mobilität („chair test“)

In MYOMEX erfolgte die Messung der körperlichen Funktionalitätskategorien „Stehen, Gehen, Sitzen“ (Mobilität) anhand des sog. „chair test“. Dieser misst die Zeit, die benötigt wird,

um von einem Stuhl aufzustehen, um den Stuhl herum zu gehen und sich wieder hinzusetzen. Dieser „chair test“ sowie der sog. „stair test“ (Zeit, um 10 Stufen zu steigen) sind geeignete verfügbare Messmethoden dieser Endpunktkategorie (Trip et al., 2006).

Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie

In STATLAND 2012 wurde dieser Endpunkt nicht berichtet. In MYOMEX erfolgte die Erfassung mithilfe einer neuen klinischen Myotonie-Ratingskala (CMS, clinical myotonia rating scale). (MYOMEX (CSP Annex 2), 2013b)

Im Rahmen der MYOMEX Studie wurde eine neue klinische Myotonie-Ratingskala (CMS) für NDM entwickelt, die auf einem Modell für die primäre Dystonie basiert, das ebenfalls eine episodische und segmentale Erkrankung ist (Burke et al., 1985). Die Skala umfasst 2 Sektionen: eine Myotonie-Schweregradskala basierend auf einer Untersuchung des Patienten und eine Invaliditätsskala basierend auf der Sicht des Patienten bezüglich der Behinderung bei Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Reliabilität und Validität dieser CMS wurde in der MYOMEX Studie bewertet.

Der CMS umfasst die klinische Schweregrad- und patientenberichtete Invaliditätsskala. Die Schweregradskala der Myotonie besteht aus Items für folgende 8 Körperregionen:

- Augenlider
- Augen
- Kauen und Schlucken
- Arme (rechts und links)
- Beine (rechts und rechts)
- Atemmuskeln

Die individuelle Punktzahl für jede Körperregion war das Produkt zweier Faktoren: dem ‚provoking factor‘ und dem sog. Schweregrad. Jeder Faktor wird dabei auf einer Skala von 0 (niedrigster Wert) bis 4 (höchster Wert) beurteilt und mit einem Faktor von 0,5 bzw. 1,0 gewichtet. Der ‚provoking factor‘ quantifiziert die NDM in einer bestimmten Körperregion anhand der Bewertung des Kontextes, in dem die NDM auftritt (Burke et al., 1985, MYOMEX (CSP Annex 2), 2013b). Der Schweregrad-Faktor quantifiziert den Schweregrad der NDM unabhängig des Kontextes, in dem die NMD auftritt. Die Bewertung für jede Körperregion auf der Skala von 0-4 ist exakt definiert (Burke et al., 1985, MYOMEX (CSP Annex 2), 2013b). Nach der Bewertung beider Faktoren werden diese multipliziert und ggf. mit einem Faktor von 0,5 gewichtet, falls deren Beteiligung als geringer Einfluss auf die allgemeine Invalidität angesehen wurde. (Burke et al., 1985). Der Minimal- bzw. Maximalwert beträgt 0 bzw. 104 (MYOMEX (CSR), 2017a).

Die patientenberichtete Invaliditätsskala erfasst Behinderungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens und bestand aus Items für folgende 7 Aktivitäten des täglichen Lebens:

- Sprache

- Handschrift
- Ernährung
- Hygiene
- Anziehen
- Gehen
- Treppen auf- und absteigen

Der patientenberichteten Invaliditätsgrad war die Summe der individuellen einfachen Punktzahlen für jede der 7 Aktivitäten. Der Minimal- bzw. Maximalwert beträgt 0 bzw. 27. (MYOMEX (CSP Annex 2), 2013b)

Tabelle 4-6: Klinische Myotonie-Ratingskala (CMS)

Klinische Schweregradskala					
Körperregion	**Provocing factor**		**Severity factor**	**Gewichtung**	**Ergebnis (Punktwert)**
Augenlider	0-4	*	0-4	0,5	0-8
Augen	0-4	*	0-4	0,5	0-8
Kauen und Schlucken	0-4	*	0-4	0,5	0-8
Arme rechts	0-4	*	0-4	1,0	0-16
Arm links	0-4	*	0-4	1,0	0-16
Bein rechts	0-4	*	0-4	1,0	0-16
Bein links	0-4	*	0-4	1,0	0-16
Atemmuskeln	0-5	*	0-3	1,0	0-15
Summe					**Range: 0-103***
Patientenberichteter Invaliditätsgrad					
Aktivitäten des täglichen Lebens	**Punktwert**				
Sprache	0-4				
Handschrift	0-4				

Ernährung	0-4
Hygiene	0-4
Anziehen	0-4
Gehen	0-5
Treppen auf- und ab-steigen	0-4
Summe	**Range: 0-29***

Quellen: (MYOMEX (CSP Annex 2), 2013b, Burke et al., 1985)

*Der Min-Max-Bereich für den klinischen Schweregrad wird im CSR inkonsistent als 0-104 und für den Invaliditätsgrad 0-27 angegeben. (MYOMEX (CSR), 2017a)

Diese neuen Ratingskalen wurden mittels der MYOMEX Studie validiert. Dafür wurden die Patienten von 2 klinischen Prüfärzten zu 2 verschiedenen Zeitpunkten des Baseline Besuchs bewertet und eine der Untersuchungen wurde gemäß einem Standardformat als Video aufgenommen. Wenn die Skala valide ist, sollten die steigenden Punktzahlen sowohl mit dem klinischen Eindruck der Schwere der Myotonie als auch mit der zunehmenden Behinderung der Aktivitäten im täglichen Leben korrelieren. Falls die Skala zuverlässig ist, sollte derselbe Prüfer die gleiche Punktzahl zu unterschiedlichen Zeitpunkten unter Verwendung von Videoaufzeichnungen erhalten (Intra-rater-Reliabilität). Darüber hinaus sollten verschiedene Prüfer bei denselben Patienten ähnliche Punktzahlen erhalten (Inter-Rater-Reliabilität). Intra- und Interrater-Reliabilität wurden mit gewichteten Kappa-Koeffizienten für einzelne Items analysiert. Intraclass-Koeffizienten wurden für Summenwerte berechnet. Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten zwischen Summenwerten und anderen Ergebnismaßen werden ebenfalls untersucht. Die Punktzahl des CMS wurde beim 2., 3. und 5. Besuch bewertet. Änderungen gegenüber dem Ausgangswert (2. Besuch) wurden ermittelt und die Behandlungen wurden unter Verwendung der gleichen Methodik wie für den primären Endpunkt verglichen. Korrelationen mit der Lebensqualität und dem Steifigkeits-Score (VAS) wurden mit dem Spearman-Koeffizienten bewertet. (MYOMEX (CSR), 2017a)

Tabelle 4-7: Korrelationen zwischen CMS, Lebensqualität und patientenberichtetem Schweregrad der Muskelsteifheit, bewertet mit dem Spearman-Koeffizienten - mITT Population

	Clinical Myotonia Scale (CMS)		**INQoL**	**Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit (VAS)**
	Klinischer Schweregrad	**Patientenberichteter Invaliditätsgrad**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	
Klinischer Schweregrad	1	0,73 ($p \leq 0,001$)	0,67 ($p \leq 0,001$)	0,70 ($p \leq 0,001$)
Patientenberichteter Invaliditätsgrad	0,73 ($p \leq 0,001$)	1	0,47 ($p \leq 0,001$)	0,69 ($p \leq 0,001$)

Der klinischer Schweregrad korrelierte stark mit dem patientenberichteten Invaliditätsgrad (0,73, $p \leq 0,001$), dem patientenberichteten Schweregrad der Muskelsteifheit (0,70, $p \leq 0,001$) und der Lebensqualität (0,67, $p \leq 0,001$) (Tabelle 4-7).

In ähnlicher Weise korrelierte der patientenberichtete Invaliditätsgrad stark mit dem klinischen Schweregrad (0,73, $p \leq 0,001$), dem patientenberichteten Schweregrad der Muskelsteifheit (0,69, $p \leq 0,001$) und war mäßig korreliert mit der Lebensqualität (0,47, $p \leq 0,001$) (Tabelle 4-7).

Der Endpunkt klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie messen sowohl die klinische Schwere der Myotonie als auch den patientenberichteten Einfluss der Myotonie auf die Invalidität und sind dementsprechend patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt oder die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017, Statland et al., 2012a). In Statland wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den etablierten, validierten, generischen Lebensqualitätsfragebogen SF-36 gemessen (Ware et al., 2008). Der SF-36 unterteilt körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Summenskala, PCS, Physical Component Summary) und mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität (mentale Summenskala, MCS, Mental Component Summary). Der Schwellenwert von 5 Punkten basiert auf der von Norman et al. empfohlenen halben Standardabweichung und wird auch vom G-BA als angemessenes Kriterium genannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017, Norman et al., 2003).

Ferner wurde in Statland und MYOMEX die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den InQoL (Individualisierter Lebensqualität-Fragebogen für neuromuskuläre Erkrankungen) Fragebogen gemessen, der für Erwachsene mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen einschließlich nicht-dystropher Myotonien validiert wurde (MYOMEX (CSR), 2017a, Sansone et al., 2012, Statland et al., 2012a, Vincent et al., 2007).

Sicherheit

Um das Sicherheitsprofil von Mexiletin in Hinblick auf patientenrelevante sowie medizinisch und therapeutisch bedeutsame Ereignisse zu beschreiben, basiert die Bewertung auf der in mehreren Kategorien gemessenen Sicherheit.

Die Sicherheit leitet sich aus den folgenden Analysen ab:

- Patienten mit UE jeglicher Art
- Patienten mit medikationsbezogenem UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related AE“)
- Patienten mit schwerem UE
- Patienten mit schwerwiegendem UE (SUE)
- Patienten mit UE, welches Begleitmedikation erforderte

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Zusammenhang mit der Untersuchung des Zusatznutzens von Namuscla® wird, trotz Vorliegen von zwei randomisierten, kontrollierten Studien (RCT), auf eine Meta-Analyse verzichtet. Dies liegt in der Unterschiedlichkeit der Patientencharakteristika und Endpunkten.

STATLAND 2012 und MYOMEX sind randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-Behandlungsperioden Cross-over Studien. STATLAND 2012 wurde in 7 neuromuskulären Überweisungszentren in 4 Ländern (Kanada, Italien, UK, USA) und MYOMEX in 6 Studienzentren in Frankreich (Paris, Lyon, Marseille, Nantes, Anger) durchgeführt. In beiden Studien wurden Patienten, Studienpersonal und Bewerter verblindet. In beiden Studien erfolgte die Randomisierung der Reihenfolge der beiden Behandlungen im Verhältnis 1:1 in die Studienarme mit Mexiletin bzw. Placebo. Beide Studien haben sich hinsichtlich der Studiendauer un-

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

terschieden. So betrug diese in STATLAND 2012 63 Tage (9 Wochen), die sich aus zwei Behandlungsperioden à 28 Tage (4 Wochen) zusammensetzten, separiert durch eine 7-tägige (1-wöchige) Wash-out Phase. Die Studiendauer in MYOMEX betrug 44 - 60 Tage, die sich aus 4 - 8 Tagen Run-in, 18 - 22 Tagen für Behandlungsperiode 1, 4 - 8 Tagen Wash-out sowie 18 - 22 Tagen für Behandlungsperiode 2 zusammensetzten.

In STATLAND 2012 mussten die mit Mexiletin oder anderen antimyotonen Medikamenten vorbehandelten Patienten die Medikation für die Zeitperiode absetzen, die dem 7-fachen der Halbwertzeit der Elimination der Medikation vor der ersten Studienuntersuchung entsprach (Wash-out Phase). In MYOMEX mussten Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings/Run-in mit Mexiletin behandelt wurden, mindestens 4 Tage vor Randomisierung/Studienbeginn das Medikament absetzen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf die Durchführung studienübergreifender Sensitivitätsanalysen wird verzichtet, wenn die Anzahl der randomisierten kontrollierten Studien, die in diese Nutzenbewertung eingehen, kleiner/gleich zwei ist und bezüglich des Studiendesigns und Patientencharakteristika miteinander vergleichbar sind. Dies liegt in diesem Zusammenhang nicht vor.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgrup-

penanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß IQWIG Methodenpapier (Version 5.0) werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Mit einem Ereignis ist hier gemeint, dass dieses im Verlauf einer Beobachtung auftritt und zu Baseline noch nicht eingetreten ist (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017). Die Interpretation dieser Effektschätzer muss somit mit höchster Vorsicht erfolgen, da die Fallzahlen unter der vom IQWIG festgelegten Mindestanzahl von mindestens 10 Personen liegt.

Myotonie ist eine Erkrankung der Skelettmuskulatur, bei der die verzögerte Entspannung nach freiwilliger Kontraktion das Kernsymptom darstellt. Symptomatisch ist Myotonie eine Muskelsteifheit, die bei Beginn der Bewegung nach einer Zeit der Inaktivität oder Ruhephase festgestellt wird. Die daraus entstehende Muskelsteifigkeit, kann von von Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit begleitet werden und schränkt die körperliche Funktionalität ein. Tägliche Aktivitäten wie Gehen, Treppensteigen oder Öffnen und Schließen der Augenlider werden beeinträchtigt.

Die übliche Klassifizierung von nicht-dystrophen Myotonien umfasst die Chloridkanal-Myotonien, auch Myotonia congenita (MC) genannt, sowie die Natriumkanal-Myotonie, zu denen die Paramyotonia congenita (PC) gehört. Alle haben eine gemeinsame Ätiologie: die Dysfunktion

des Ionenkanals. Klinisch lassen sich die nicht-dystrophen Myotonien in der Regel nach elektrophysiologischen Eigenschaften sowie betroffene Körperregionen, das Auftreten eines Aufwärme Effektes oder Verstärkung nach wiederholter Muskelaktivität und Kältereiz unterscheiden. Das Vererbungsmuster sowie genetische Tests können schliesslich die Krankheit exakt zuordnen.

In den letzten zehn Jahren führte eine Kombination aus elektrophysiologischen und molekularbiologischen Studien zu einer Reklassifizierung dieser Krankheitsgruppe. Sie werden heute als Chlorid- oder Natriumkanalkrankheiten eingestuft – diese werden in der MYOMEX Studie auch getrennt (als Subgruppen) dargestellt:

- Bei Chloridkanalkrankheiten (MC) sind die Extremitäten häufig stärker betroffen und die Symptome verbessern sich nach wiederholter Aktivität (Aufwärm Phänomen)
- Bei Natriumkanalkrankheiten wie die PC ist der Rumpf und der Kopf häufig stärker betroffen und die Myotonie verstärkt sich bei wiederholter, verstärkter Aktivität („paradoxe Myotonie“)

Es wurden keine für den G-BA relevanten Interaktionstest durchgeführt. In der von Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) durchgeführten Studie wurde lediglich die Interaktion zwischen Diagnose und Behandlung untersucht.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Konsistenz des Therapieeffektes in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin über alle Patientengruppen hinweg zu prüfen. Subgruppenanalysen wurden für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte gemäß Tabelle 4-8 dargestellt.

Tabelle 4-8: Matrix der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Mexiletin

Studie	Mortalität	Morbidität							Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
		Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit	Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen	Patientenberichteter Schweregrad - Schwäche	Patientenberichteter Schweregrad - Müdigkeit	Körperliche Funktionalität: Handgriff-, und Augenschließ-Myotonie	Körperliche Funktionalität: Mobilität	Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie		
STATLAND 2012	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja
MYOMEX	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen"[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen"[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. (Gartlehner und Moore, 2008, Sutton et al., 2008, Song et al., 2009, Salanti et al., 2009) Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrundeliegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Namuscla® wird mit der ZVT in randomisierten Studien verglichen, weshalb kein indirekter Vergleich durchzuführen ist.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 0 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Mexiletin

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
STATLAND 2012 (NCT00832000)	ja	nein	abgeschlossen	1.073 Tage (2 Jahre, 11 Monate, 8 Tage)	- Mexiletin - Placebo
MYOMEX (NCT02336477)	ja	nein	abgeschlossen	967 Tage (2 Jahre, 7 Monate, 22 Tage)	- Mexiletin - Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-9 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus zum 02.11.2018 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Mexiletin

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht anwendbar.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe

der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

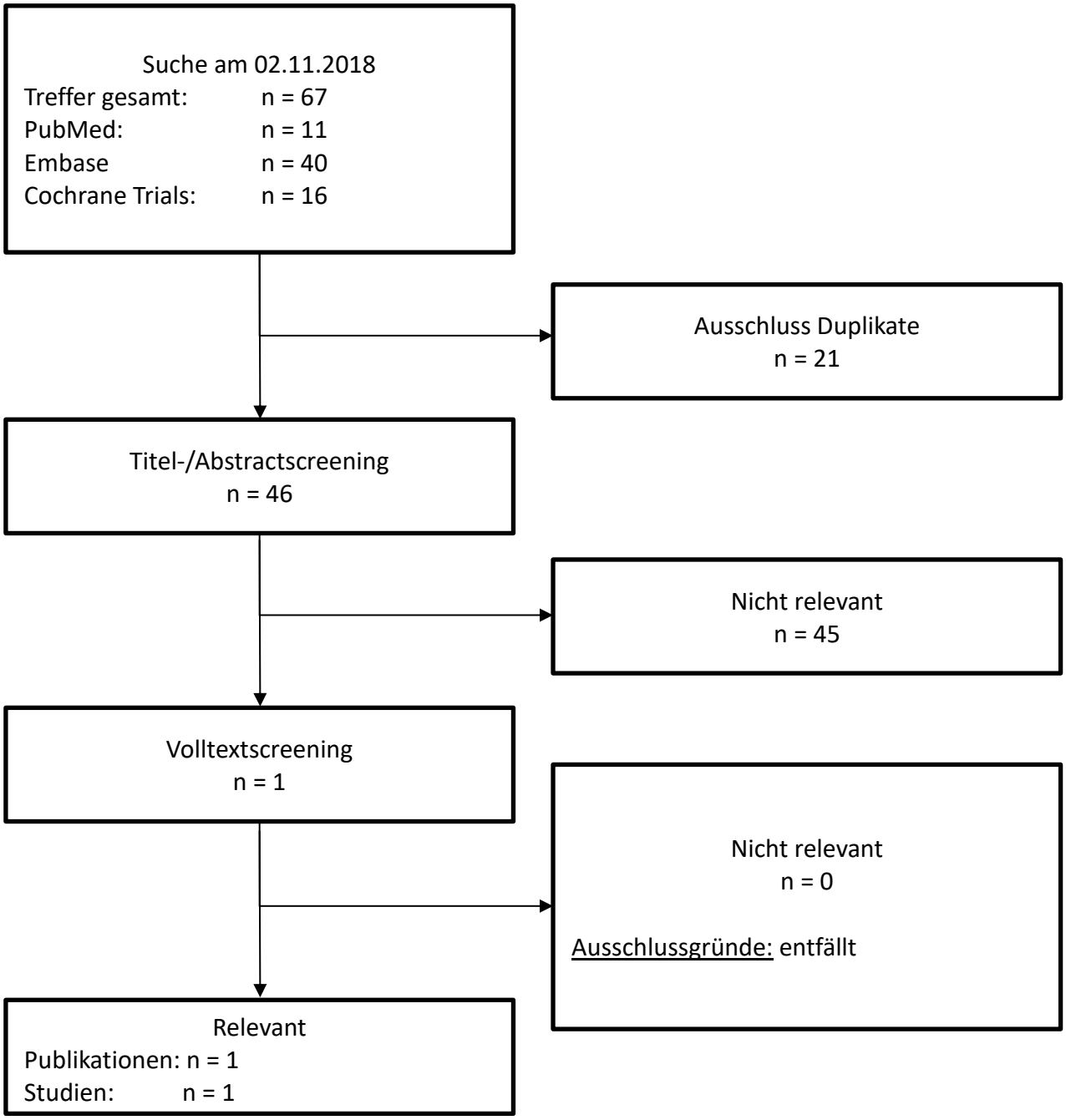


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Mexiletin

Insgesamt konnten in den drei untersuchten Datenbanken PubMed der US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed inkl. MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 67 Treffer identifiziert werden. Nach Entfernung der Duplikate verblieben 46 Treffer. Hiervon konnten im Titel- und Abstractscreening 45 Treffer weiter ausgeschlossen werden. Somit verbleibt eine relevante Publikation, Statland et al. (2012a), welche im Volltext überprüft wurde und als relevant betrachtet wird.

Zu der im Dossier ebenfalls verwendeten klinischen Studie MYOMEX wurden bisher keine Publikationen veröffentlicht.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Mexiletin

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
STAT-LAND 2012	clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov, 2008) ICTRP der WHO (ICTRP Search Portal of the WHO, 2009a, ICTRP Search Portal of the WHO, 2009b) EU Clinical Trials Register (EU Clinical Trials Register, 2009)	Nein	Ja	abgeschlossen
MYOMEX	clinicaltrials.gov NCT02336477 (ClinicalTrials.gov, 2011)clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov, 2011) ICTRP der WHO (ICTRP Search Portal of the WHO, 2010, ICTRP Search Portal of the WHO, 2015) EU Clinical Trials Register (EU Clinical Trials Register, 2010)	Ja	Nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Bei der Studiensuche konnten sowohl die STATLAND 2012-Studie, als auch die MYOMEX-Studie, identifiziert werden. Die STATLAND 2012-Studie konnte als Ganzes in ClinialTrials.gov und dem ICTRP der WHO identifiziert werden und als nationale Teilnahme in Großbritannien und Italien in EC Clinical Trials Register und ICTRP der WHO. Die MYOMEX-

Studie konnte in ClinialTrials.gov, EC Clinical Trials Register und ICTRP der WHO identifiziert werden. Die Suche wurde zuletzt am 02.11.2018 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit Mexiletin

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
STAT-LAND 2012	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja (ClinicalTrials.gov, 2008, EU Clinical Trials Register, 2009, ICTRP Search Portal of the WHO, 2009a, ICTRP Search Portal of the WHO, 2009b)	Ja (Statland et al., 2012a)
MYOMEX	Ja	Nein	Ja	Ja (MYOMEX (CSR), 2017a)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2011, EU Clinical Trials Register, 2010, ICTRP Search Portal of the WHO, 2010, ICTRP Search Portal of the WHO, 2015)	Nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht verfügbar						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Mexiletin

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
STATLAND 2012, NCT0083200	RCT, doppelblind, 2 Behandlungsperioden cross-over, Phase II	Patienten (≥ 16 Jahre) mit nicht-dystropher Myotonie, klinischen Symptomen oder Anzeichen von NDMs. Ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen neurologische Erkrankungen, Arhythmie oder Herzleitungsstörungen sowie Patienten, die mit bestimmten antiarrhythmischen Medikamenten zur Behandlung einer Herzkrankheit (Flecainid, Encainid, Disopyramid, Procainamid, Chinidin, Propafenon oder Mexiletin) oder mit Medikamenten gegen Myotonie (Phenytoin und Flecainid, innerhalb von 5 Tagen nach Studienbeginn; Carbamazepin und Mexiletin innerhalb von 3 Tagen nach	Behandlungsperiode 1: Mexiletin (N = 29) Placebo (N = 30) Behandlungsperiode 2: Mexiletin (N = 25) Placebo (N = 29)	Behandlung: 4 Wochen in beiden Studienarmen für die jeweilige Behandlungsperiode 1 und 2, separiert durch eine 1-wöchige Wash-out Phase	7 neuromuskuläre Überweisungszentren in 4 Ländern (Kanada, Italien, UK, USA) Studiendauer: 23.12.2008 - 30.03.2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> Patientenberichtetr Schweregrad der Muskelsteifheit, berichtet über das telefonische Datenübertragungssystem „interactive voice response (IVR) - Tagebuch“ <u>Sekundäre Endpunkte:</u> 1. Patientenberichtete Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit 2. Klinisch beurteilte Handgriff- und Augenschließ-Myotonie in Sekunden 3. Quantitatives Maß der Handgriffmyotonie 4. Maximale Abnahme des Aktionspotenzials der Verbundmuskulatur

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		Studienbeginn; oder Propafenon, Procainamid, Disopyramid, Chinidin und Encainid innerhalb von 2 Tagen nach Studienbeginn) therapiert wurden. Patienten, die mit myotonie-verursachenden Medikamenten (Fibratsäurederivate, Hydroxymethylglutaryl CoA-Reduktase Inhibitoren, Chloroquin und Colchicine) therapiert wurden, wurden ebenso ausgeschlossen. Die weiteren Ein- sowie Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-87 erläutert.				5. Myotonie auf der Nadelelektromyographie 6. Short Form (SF-) 36 7. InQoL 8. Unerwünschte Ereignisse
MYOMEX, NCT02336477	RCT, doppelblind, multizentrische, 2 Behandlungsperioden cross-over, Phase III	Patienten (18 - 65 Jahre) mit genetisch eindeutig identifizierter Myotonia congenita (MC) und Paramyotonia congenita (PC). Weitere Einschlusskriterien wa-	Behandlungsperiode 1: Mexiletin: 12 Patienten Placebo: 13 Patienten Behandlungsperiode 2:	Run-in: 4-8 Tage Behandlung: 18-22 Tage in beiden Studienarmen für die jeweilige Behandlungsperiode 1 und 2, separiert durch eine 4-8 tägige Wash-out	6 Studienzentren in Frankreich (Paris, Lyon, Marseille, Nizza, Nantes, Anger) Studiendauer:	<u>Primärer Endpunkt:</u> Schweregrad der Muskelsteifheit, berichtet von Patienten mithilfe einer Visuellen Analogskala (VAS, 0 - 100 mm)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		ren die Therapienaivität gegenüber Mexiletin bzw. die Zustimmung von aktuell mit Mexiletin-therapierten Patienten, die Behandlung mindestens 4 Tage vor dem Studieneinschluss abzubrechen sowie eine normale Herzuntersuchung durch einen Kardiologen einschließlich Elektrokardiogramm (EKG) und Herzultraschall (falls nicht innerhalb von 3 Monaten vor der Studie bereits schon durchgeführt). Ausgeschlossen wurden Patienten mit folgenden Kriterien: - Interkurrentes Ereignis, welches die Muskelfunktion beeinträchtigen könnte (Infektion, Trauma, Fraktur usw.)	Mexiletin: 12 Patienten Placebo: 13 Patienten	Phase. Patienten erhielten das aktive Produkt nur für eine einzige Behandlungsperiode (Dauer: 18-22 Tage)	06.06.2011-27.01.2014 Randomisierungsbeginn (erster Patient, erste Untersuchung): 06.06.2011 Randomisierungsende (letzter Patient, erste Untersuchung): 20.11.2013 Letzte Untersuchung eines Patienten: 27.01.2014	<u>Sekundäre Endpunkte:</u> 1. Körperliche Funktionalität (sog. „chair test“) 2. InQoL 3. Index zur allgemeinen klinischen Beurteilung (Clinical Global Impression, CGI) der Wirksamkeit 4. Patientenpräferenz zwischen 2 Behandlungsperioden 5. Anzahl der nicht-tolerierbaren Zunahme des Schweregrads der Myotonie 6. Messung der Amplitudenverringerung des zusammengesetzten Muskelaktionspotentials 7. Score auf der klinischen Myotonie-Ratingskala

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		- Renale, hepatische, respiratorische, Schilddrüsen-, andere neuromuskuläre oder Herzerkrankungen, die für eine Mexiletinbehandlung als Kontraindikation gelten oder die klinische Beurteilung von Mexiletin in dieser Studie beeinträchtigen würden - Verwendung eines der folgenden Medikamente, die die Muskelfunktion beeinträchtigen können: Diuretika, Antiepileptika (Natriumkanalblocker), Antiarrhythmika, Kortikosteroide und Beta-Blocker - Allergie gegen Mexiletin				(CMS, clinical myotonia rating scale) 8. Mexiletin-Plasmakonzentrationen 9. Entwicklung über die Zeit des Wertes der Muskelsteifheit 10. Prozentsatz der Patienten mit einer absoluten VAS-Änderung ≥ 50 mm im Vergleich zu Behandlungsbeginn 11. Sicherheitsendpunkte a. UE b. Klinische Laborwerte c. Vitalzeichen d. EKG 12. Index zur allgemeinen klinischen Beurteilung (CGI) der Sicherheit

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		Die weiteren Ein- sowie Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-87 erläutert.				

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Mexiletin

Studie	**Mexiletin**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
STATLAND 2012	Behandlungsperiode 1: Interventionsgruppe: Mexiletin (200 mg), als Kapsel zur oralen Einnahme, dreimal täglich, über einen Zeitraum von 4 Wochen Behandlungsperiode 2: Vergleichsgruppe: Mexiletin (200 mg), als Kapsel zur oralen Einnahme, dreimal täglich, über einen Zeitraum von 4 Wochen Eine 1-wöchige Washout-Phase wurde zwischen beiden Behandlungsperioden durchgeführt.	Behandlungsperiode 1: Vergleichsgruppe: Placebo (200 mg), als Kapsel zur oralen Einnahme, dreimal täglich, über einen Zeitraum von 4 Wochen Behandlungsperiode 2: Interventionsgruppe: Placebo (200 mg), als Kapsel zur oralen Einnahme, dreimal täglich, über einen Zeitraum von 4 Wochen Eine 1-wöchige Washout-Phase wurde zwischen beiden Behandlungsperioden durchgeführt.	-
MYOMEX	Behandlungsperiode 1: Interventionsgruppe: Grundsätzlich wurde gemäß routinemäßiger Praxis therapiert, d.h. die Behandlung wurde mit 200 mg / Tag begonnen und mit einer Dosissteigerung von 200 mg alle 3 Tage nach oben titriert, um eine maximale Dosis von 600 mg / Tag innerhalb einer Woche zu erreichen. Die Patienten nahmen eine Mexiletin-Kapsel einmal täglich (200 mg) für 3 Tage (Tag 1 bis Tag 3 oder Tag 22 bis Tag 24,	Behandlungsperiode 1: Vergleichsgruppe: Das Placebo war im Aussehen identisch zu Mexiletin und wurde im selben Dosierungsschema wie Mexiletin verabreicht. Behandlungsperiode 2: Interventionsgruppe: Das Placebo war im Aussehen identisch zu Mexiletin und wurde im selben Dosierungsschema wie Mexiletin verabreicht.	-

Studie	Mexiletin	Placebo	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
	abhängig von der Behandlungsperiode), dann eine Kapsel zweimal täglich (400 mg) für 3 Tage (Tag 4 bis Tag 6 oder Tag 25 bis Tag 27) und schließlich eine Kapsel dreimal täglich (t.i.d.) (600 mg) bis zum Ende des Zeitraums (Tag 7 bis Tag 17 oder Tag 28 bis Tag 38). Mexiletin sollte möglichst vor Beginn einer Mahlzeit oral eingenommen werden. <u>Behandlungsperiode 2:</u> <u>Vergleichsgruppe:</u> siehe Dosierungsschema bei Interventionsgruppe in Behandlungsperiode 1. Die Behandlungsdauer lag jeweils bei 18-22 Tagen in beiden Studienarmen für die jeweilige Behandlungsperiode 1 und 2, separiert durch eine 4-8-tägige Wash-out Phase. Patienten in Interventions- und Vergleichsgruppe sind nach der ersten Behandlungsperiode und einer 4-8-tägigen Wash-out Phase in die gegenteilige Intervention gewechselt. Patienten erhielten das aktive Produkt nur für eine einzige Behandlungsperiode.	Die Behandlungsdauer lag jeweils bei 18-22 Tagen in beiden Studienarmen für die jeweilige Behandlungsperiode 1 und 2, separiert durch eine 4-8-tägige Wash-out Phase. Patienten in Interventions- und Vergleichsgruppe sind nach der ersten Behandlungsperiode und einer 4-8-tägigen Wash-out Phase in die gegenteilige Intervention gewechselt. Patienten erhielten das aktive Produkt nur für eine einzige Behandlungsperiode.	

Tabelle 4-15: Charakterisierung der (Gesamt-)Studienpopulationen bei Baseline – RCT mit Mexiletin (mITT)

Studie	**STATLAND 2012**		**MYOMEX[a]**	
Gruppe	**Mexiletin-Placebo**	**Placebo-Mexiletin**	**Mexiletin-Placebo**	**Placebo-Mexiletin**
N	**29**	**30**	**12**	**13**
Geschlecht (n (%))				
männlich	13 (44,8)	20 (66,7)	8 (66,7)	9 (69,2)
weiblich	16 (55,2)	10 (33,3)	4 (33,3)	4 (30,8)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	41,1	44,7	45,5 (10,8)	40,7 (12,0)
Median			45,2	37,3
(Min; Max)	(16; 66)	(22; 68)	(20,2; 66,0)	(21,8; 59,6)
Körpergewicht (kg)	n/a	n/a		
Mittelwert (SD)			74,8 (14,4)	72,6 (17,5)
Median			71,0	68,0
(Min; Max)			(55,5; 109,0)	(50,0; 118,0)
Körpergröße (cm)	n/a	n/a		
Mittelwert (SD)			169,7 (9,3)	172,2 (11,1)
Median			168,5	174,0
(Min; Max)			(160;191)	(156; 194)
BMI (kg/m^2)	n/a	n/a		
Mittelwert (SD)			25,8 (2,8)	24,4 (4,7)
Median			25,6	24,7
(Min; Max)			(21,7; 29,9)	(18,1; 35,2)
Ethnie (n (%))				
weiß[b]	28 (96,6)	29 (100,0)	12 (100,0)	13 (100,0)
hispanisch	4 (13,8)	9 (30,0)	n/a	n/a
Vorbehandlung mit Mexiletin (n (%))[c]				
ja	7 (24,1)	6 (20,0)	6 (50,0)	5 (38,5)
nein	3 (10,3)	1 (3,3)	6 (50,0)	8 (61,5)
Muskelsteifheit, berichtet über IVR Tagebuch			n/a	n/a
Mittelwert (SD)	3,89 (2,39)	4,63 (2,99)		
Muskelsteifheit, berichtet über VAS (mm)	n/a	n/a		
Mittelwert (SD)			66,0 (22,3)	75,2 (18,1)
Median			71,0	81,0
(Min; Max)			(11; 100)	(27; 98)
Symptome[d]	n/a	n/a		
Schwäche			11 (91,7)	13 (100,0)

Blockade/Myotonie Schmerzen Müdigkeit			12 (100,0) 9 (75,0) 12 (100,0)	12 (92,3) 8 (61,5) 8 (61,5)
Körperliche Funktionalität:„chair test“ Mittelwert (SD) Median	n/a	n/a	 7,4 (3,9) 6,0	 7,2 (3,2) 7,0
SF-36 (Mittelwert (SD)) Physisch, norm-based Mental component	 38,7 (9,65) 44,5 (13,3)	 40,8 (11,0) 47,6 (9,8)	n/a	n/a
InQoL-QoL Score[e] Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	 14,0 (9,03) n/a n/a	 15,9 (12,5) n/a n/a	 48,53 (21,10) 51,70 (8,3; 73,3)	 46,99 (20,50) 50,30 (11,7; 75,6)
CMS Score **Klinischer Schweregrad**[f] Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	n/a	n/a	 54,29 (9,60) 55,50 (40,5; 74,0)	 53,35 (10,71) 51,50 (27,0; 70,0)
Patientenberichteter Invaliditätsgrad[g] Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	n/a	n/a	 8,25 (2,83) 8,0 (4,0; 14,0)	 7,38 (2,75) 7,0 (3,0; 14,0)
Mutation Chloridkanal (Myotonia congenita) Natriumkanal (Paramyotonia congenita) Nicht identifiziert	 17 (58,6) 10 (34,5) 2 (6,9)	 17 (56,7) 11 (36,7) 2 (6,7)	 7 (58,3)[h] 5 (41,7)[h] n/a[h]	 6 (46,2)[h] 7 (53,8)[h] n/a[h]

Die Daten werden als Anzahl (%) berichtet, sofern nicht anders angegeben.

Die Referenzbereiche für die verwendeten Skalen sind wie folgt: IVR-Tagebuch (0 = kein Symptom, 1 = minimal, 9 = am schlechtesten je erlebte (Statland et al., 2011)); SF-36 Physische und mentale Summenskala (eine lineare T-Score-Transformation auf einer Skala von 0-100 mit einem durchschnittlichen Punktwert von 50 basierend auf einer US-Standardbevölkerung, niedrigerer Punktwert = größerer Einfluss (Ware und Sherbourne, 1992)); INQoL-Punktwerte (Prozentsatz der maximalen nachteiligen Auswirkung, eine höhere Bewertung zeigt eine größere Auswirkung an, mit Ausnahme der Behandlungseffekte, hier weist eine höhere Bewertung auf die wahrgenommene Wirksamkeit hin (Vincent et al., 2007)); die Zeit der Handöffnung und des Augenschließens nahm mit zunehmender Myotonie zu; es wird erwartet, dass die quantitative Handgriffmyotonie mit zunehmender Myotonie zunehmen wird (Logigian et al., 2005).

[a] Die Daten beziehen sich auf mITT-Population.

[b] Ein Patient verweigerte die Auskunft über Ethnie.

[c] Die Zahlen bei MYOMEX repräsentieren Patienten, die zum Zeitpunkt des Run-in Mexiletin eingenommen haben.

[d] Anzahl Patienten mit Symptomen wurde mithilfe des Endpunkts / Instruments InQoL-QoL erfasst. Die Zahlen repräsentieren die Anzahl an Patienten mit den dargestellten Symptomkategorien.

[e] Der Wert in MYOMEX entspricht dem aggregierten Wert der Hauptdomäne „Overall quality of life". Der Grund für die unterschiedlichen Werte zwischen STATLAND und MYOMEX liegen in den Einschusskrtierein begründet. MYOMEX schließt explizit Patienten mit „myotonia severe enough to justify treatment" ein, STATLAND hingegen nicht.

[f] Der Min-max-Bereich für den klinischen Schweregrad entspricht 0-104 (MYOMEX (CSR), 2017a), wobei 0 einer normalen Situation bei allen Items entspricht.

[g] Der Min-max-Bereich für den patientenberichteten Invaliditätsgrad entspricht 0-27 (MYOMEX (CSR), 2017a), wobei 0 einer normalen Situation bei allen Items entspricht.

[h] Es wurden ausschließlich Patienten mit genetisch eindeutig identifizierten Diagnosen von MC und PC eingeschlossen. Informationen zum genetischen Test wurden nicht berichtet.

Quellen: (Statland et al., 2012a, MYOMEX (CSR), 2017a)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Fragestellung

STATLAND 2012 und MYOMEX untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung bei Patienten mit nicht-dystropher Myotonie (NDM). Einschlusskriterien beider Studien schlossen eine BSC Behandlung nicht aus.

Population

In STATLAND 2012 wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 16 und 68 Jahre alt waren und die klinische Symptome oder Anzeichen von NDM oder myotone Potentiale bei der Elektromyographie (EMG) aufwiesen.
In MYOMEX wurden Patienten im Alter von 21 und 66 Jahren eingeschlossen, deren Symptome schwerwiegend genug waren, um eine Behandlung mit Mexiletin zu rechtfertigen. Das Durchschnittsalter betrug 41,1 bzw. 45,5 Jahre in der Mexiletin-Placebo-Gruppe bei STATLAND 2012 bzw. MYOMEX, und 44,7 bzw. 40,7 Jahre in der Placebo-Mexiletin-Gruppe bei STATLAND 2012 bzw. MYOMEX. Der jüngste Patient war 16 bzw. 20,2 Jahre alt in STATLAND 2012 bzw. MYOMEX, während der älteste Patient 68 bzw. 66,0 Jahre alt war. In STATLAND 2012 wurden Patienten eingeschlossen, die klinische Symptome oder Anzeichen von NDMs aufwiesen, während die Patienten in MYOMEX eine genetisch eindeutig identifizierte Diagnose von NDM aufwiesen. Es wurden 13 Patienten (22,0 %) in STATLAND 2012 und 11 Patienten (44,0 %) in MYOMEX vor Studienbeginn mit Mexiletin therapiert. Diese Patienten mussten eine wash-out Phase durchlaufen, sodass es nicht zu einer Verzerrung der Studienergebnisse kommen konnte.

Der INQoL Score lag in STATLAND 2012 bzw. MYOMEX in der Mexiletin-Placebo-Gruppe bei 14,0 bzw. 48,53 und in der Placebo-Mexiletin-Gruppe bei 15,9 bzw. 46,99.

Intervention

In beiden Studien wurde dieselbe Studienmedikation verwendet (Mexiletin), während sich die Dosierung der Interventionsgruppen unterschieden hat.

Patienten in STATLAND 2012 erhielten dreimal täglich 200 mg Mexiletin, während die Therapie der Patienten in MYOMEX mit 200 mg Mexiletinhydrochlorid/ Tag begannen und mit einer Dosissteigerung von 200 mg alle 3 Tage nach oben titriert wurde, um eine maximale Dosis von 600 mg / Tag innerhalb einer Woche zu erreichen. So nahmen Patienten in MYOMEX eine Mexiletin-Kapsel einmal täglich (200 mg Mexitelinhydrochlorid) für 3 Tage (Tag 1 bis Tag 3 oder Tag 22 bis Tag 24, abhängig von der Behandlungsperiode), dann eine Kapsel zweimal täglich (400 mg) für 3 Tage (Tag 4 bis Tag 6 oder Tag 25 bis Tag 27) und schließlich eine Kapsel dreimal täglich (600 mg) bis zum Ende des definierten Therapiezeitraums (Tag 7 bis Tag 17 oder Tag 28 bis Tag 38) ein.

Vergleichstherapie

In STATLAND 2012 und MYOMEX erhielten die Patienten im Kontroll-Arm ein Placebo, das im selben Dosierungsschema wie Mexiletin verabreicht wurde. Einschlusskriterien beider Studien schlossen den BSC nicht aus.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt in beiden Studien STATLAND 2012 und MYOMEX ist der patientenberichtete „Schweregrad der Muskelsteifheit“. Sekundäre Endpunkte sind: Patientenberichtete Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit; Körperliche Funktionalität (darunter fallen Handgriff- und Augenschließ-Myotonie sowie die Mobilität, die mithilfe des „chair tests“ gemessen wird); der klinische Schwere- und patientenberichtete Invaliditätsgrad der Myotonie bei täglichen Aktivitäten, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, InQoL-QoL) und die Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, UE, und schwerwiegende UE, SUE).

Studiendesign

STATLAND 2012 und MYOMEX sind randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-Behandlungsperioden Cross-over Studien. STATLAND 2012 wurde in 7 neuromuskulären Überweisungszentren in 4 Ländern (Kanada, Italien, UK, USA) und MYOMEX in 6 Studienzentren in Frankreich (Paris, Lyon, Marseille, Nantes, Anger) durchgeführt. In beiden Studien wurden Patienten, Studienpersonal und Bewerter verblinded. In beiden Studien erfolgte die Randomisierung der Reihenfolge der beiden Behandlungen im Verhältnis 1:1 in die Studienarme mit Mexiletin bzw. Placebo. Beide Studien haben sich hinsichtlich der Studiendauer unterschieden. So betrug diese in STATLAND 2012 63 Tage (9 Wochen), die sich aus zwei Behandlungsperioden à 28 Tage (4 Wochen) zusammensetzten, separiert durch eine 7-tägige (1-wöchige) Wash-out Phase. Die Studiendauer in MYOMEX betrug 44 - 60 Tage, die sich aus 4 - 8 Tagen Run-in, 18 - 22 Tagen für Behandlungsperiode 1, 4 - 8 Tagen Wash-out sowie 18 - 22 Tagen für Behandlungsperiode 2 zusammensetzten.

In STATLAND 2012 mussten die mit Mexiletin oder anderen antimyotonen Medikamenten vorbehandelten Patienten die Medikation für die Zeitperiode absetzen, die dem 7-fachen der

Halbwertzeit der Elimination der Medikation vor der ersten Studienuntersuchung entsprach (Wash-out Phase). In MYOMEX mussten Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings/Run-in mit Mexiletin behandelt wurden, mindestens 4 Tage vor Randomisierung/Studienbeginn das Medikament absetzen.

STATLAND 2012 hat es für die Darstellung als angemessen angesehen, einen Interaktionsterm für Behandlungsperiode 2 und die Behandlung einzuschließen, um die Effektschätzer getrennt nach Behandlungsperiode darzustellen. Der Test zum Carry-over-Effekt wurde als signifikant angesehen, wenn $p < 0,10$ galt. Die Muskelsteifheit wurden pro Periode berichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden RCTs mit den Behandlungsoptionen, welche einen BSC Care nicht ausschloss, bilden die momentane Behandlungsrealität in Deutschland ab (für detailliertere detailliertere Informationen siehe Modul 3 Abschnitt 3.2).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Mexiletin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	BehandelInde Personen			
STATLAND 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYOMEX	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung in STATLAND 2012 erfolgte zentral im Datenmanagement-Koordinationszentrum der Universität Südflorida in Tampa, USA und wurde mit Hilfe einer computergenerierten permutierten Blockstruktur durchgeführt. In MYOMEX wurde die Randomisierung mit Hilfe der CleanWebTM Software (Telemedicine Technologies SAS) durchgeführt. Die

Randomisierungsliste wurde vom URC-Est, Krankenhaus Saint-Antoine, erstellt. Zum Zeitpunkt des Screenings (V1) sandte der Prüfarzt das Screening-Formular an das Unité de Recherche Clinique (URC), um das Screening und die Eignung des Patienten zu dokumentieren (einschließlich der Zustimmung des Patienten zur Teilnahme an der Studie). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns bzw. der Randomisierung (V2) loggte sich der Prüfarzt in CleanWebTM ein, um den Patienten gemäß den Randomisierungsdetails des URC einzuschließen und zu randomisieren. Eine E-Mail wurde automatisch an die Prüfärzte, das Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD), URC und AGEPS gesendet. Eine Behandlungsnummer, die sich von der Randomisie-rungsnummer unterschied, wurde jedem Patienten zugeteilt, die während der gesamten Studie gleichblieb. Eine unverwechselbare Patienten-ID wurde wie folgt definiert: 2 Ziffern gaben die Zentrums-nummer an, eine Ziffer gab die Patientendiagnose an (1 für PC und 2 für MC), 2 Ziffern gaben die Einschlussnummer an, 2 Ziffern gaben die Randomisierungsnummer und die Initialen des Patienten an. (MYOMEX (CSR Appendix 16.1.7), 2017b).

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Eine adäquate Umsetzung der Randomisierungssequenz sowie eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann somit in beiden Studien grundsätzlich angenommen werden. Grundsätzlich können durch das Design als randomisierte, kontrollierte Studie beide Studien als wahrscheinlich niedrig verzerrt betrachtet werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Mexiletin

Studie	Mortalität	Morbidität							Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
		Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit	Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen	Patientenberichteter Schweregrad - Schwäche	Patientenberichteter Schweregrad - Müdigkeit	Körperliche Funktionalität: Handgriff-, und Augenschließ-Myotonie	Körperliche Funktionalität: Mobilität	Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie		
STATLAND 2012	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja
MYOMEX	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.
Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:
– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde
Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.
Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.
Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit

Studie	Operationalisierung
STATLAND 2012	Patientenberichtete Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit wurden mithilfe des telefonischen interaktiven Datenerfassungssystems „interactive voice response“ (IVR) berichtet. Muskelsteifheit, Schmerz, Schwäche und Müdigkeit stellten die vier Kategorien von Symptomschwere und -frequenz dar, die gemeinsam den Schweregrad der Symptomatik der Myotonie bildeten. Muskelsteifheit ist ein primärer Endpunkt und als solcher separat in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt. Muskelsteifigkeit wurde auf einer Skala von 1-9 gemessen, wobei 1 das minimale, 9 das Schlimmste war, was je erlebt wurde (kein Symptom = 0 für die Analyse; für die Analyse wurde der durchschnittliche Schweregrad der Muskelsteifheit für jeden Teilnehmer der vor Behandlung über Beschwerden klagte aus den täglichen Anrufen in den Wochen 3-4 jeder Behandlungsperiode berechnet)
MYOMEX	Schweregrad der Muskelsteifheit, berichtet von Patienten in Form eines Scores mithilfe einer Visuellen Analogskala (VAS, 0 - 100 mm). Eine VAS ist eine Selbsteinschätzungsskala und als absolutes Maß konstruiert, mit einer 100 mm geraden horizontalen Linie, die die Endpunkte ‚keine Steifheit‘ und ‚schlimmstmögliche Steifheit‘ aufweist. Die Antworten der Patienten werden auf der Linie zum nächsten Millimeter (einer 100-Punkte-Skala) bewertet.

Für STATLAND 2012 liegt lediglich die Volltextpublikation Statland et al. (2012a) vor.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit in RCT mit Mexiletin

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STATLAND 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYOMEX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Schweregrad der Muskelsteifheit misst das die Schwere des Symptoms Myotonie und ist dementsprechend patientenrelevant.

In beiden Studien kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen werden. Die Verblindung der Studienteilnehmer, Prüfärzte und Datenverarbeiter war in beiden Studien gegeben, eine adäquate Umsetzung des ITT Prinzips ist ebenfalls geschehen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichtserstattung oder sonstige Aspekte. Der Endpunkt kann als niedrig verzerrt betrachtet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20 stellt die Gesamtergebnisse für diesen Endpunkt dar.

Tabelle 4-20: Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population)

Patientenrelevante Endpunkte	STATLAND 2012			MYOMEX		
	Mexiletin (N = 57)[b]	**Placebo (N = 57)[b]**	**Hedges' g (95 % KI), p-Wert**	**Mexiletin (N = 25)**	**Placebo (N = 25)**	**Hedges' g (95 % KI), p-Wert**
Schweregrad der Muskelsteifheit [a] –						
Behandlungsperiode 1 (IVR)	2,53	4,21	-0,55 (-0,93;-0,18) 0,004			
Behandlungsperiode 2 (IVR)	1,60	5,27	-1,26 (-1,67; -0,86) < 0,001			
Gesamte Behandlungsperiode (VAS)				MW -41,7 (SD 27,7)	MW -9,0 (SD 30,1)	-1,11 (-1,72; -0,51) 0,001

[a] Dieser Endpunkt wird in STATLAND 2012 mithilfe des IVR-Systems gemessen, in MYOMEX mithilfe der VAS (mm). STATLAND 2012 berichteten diesen Endpunkt separat für Mexiletin und Placebo je Behandlungsperiode. MYOMEX berichtet diesen Endpunkt als Entwicklung der Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) bei Behandlungsbeginn bzw. ende.

[b] Abweichungen bei Anzahl Patienten bei folgenden Endpunkten: Patientenberichtete Schmerzen (N = 48), Schwäche (N = 44), Müdigkeit (N = 49); Gesundheitsbezogene Lebensqualität (InQoL-QoL gesamt: N = 51).

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

Die detaillierten Ergebnisse für den Schweregrad der Muskelsteifheit aus den beiden RCTs von STATLAND 2012 und MYOMEX sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

STATLAND 2012:

Tabelle 4-21: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit (berichtet mithilfe des IVR-Systems) aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)

Endpunkt	N	Behandlungseffekt, Mittelwert (95 % KI)		Effekt-schätzer (95 % KI)	Hedges' g (95 % KI), p-Wert	MWD, 95 % KI
		Mexiletin	Placebo			
IVR						
Muskelsteifheit, Behandlungsperiode 1[b]	57	2,53 (1,80;3,17)	4,21 (3,40;5,20)	-1,68 (-2,66;-0,71)	-0,55 (-0,93;-0,18) 0,004	-1,68 (-2,80;-0,56)
Muskelsteifheit, Behandlungsperiode 2[b]	57	1,60 (1,04;2,20)	5,27 (4,44;6,27)	-3,68 (-3,85;-0,14)	-1,26 (-1,67;-0,86) < 0,001	-3,67 (-4,74;-2,60)

[a] Die Konfidenzintervalle (KI) für die vorhergesagten Mittelwerte der Behandlungseffekte waren simulierte KIs basierend auf einer Bootstrap Methodik. Alle Effektschätzer und KI wurden aus der Variablen „Mexiletin-Behandlung" des sog. fitted mixed model extrahiert. Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant" Standardabweichung (SD). Der p-Wert gab das Signifikanzniveau des Wald-Tests an, der mit dem Mexiletin-Effekt aus dem additiven Modell assoziiert war, wenn kein carry-over Effekt nachgewiesen wurde.

[b] Primärer Endpunkt: 52 Patienten schlossen beide Behandlungsperioden ab, während 5 Patienten ausschließlich Behandlungsperiode 1 abschloss.

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

Quelle: Statland et al. (2012a), (Lupin Europe GmbH, 2018)

STATLAND 2012 zeigte, dass Mexiletin mit einer signifikanten Verbesserung der Muskelsteifheit assoziiert war. In STATLAND 2012 wurde der Behandlungseffekt für jede Behandlungsperiode separat geschätzt. Für die Berechnung der Effektstärke wurde der Effektschätzer durch die „within-participant"-Standardabweichung (SD) dividiert. Der Behandlungseffekt von Mexiletin betrug 2,53 gegenüber 4,21 für Placebo (Differenz: 1,68; 95 % Konfidenzintervall (KI): - 2,66; - 0,706; p < 0,001) in Behandlungsperiode 1 und 1,60 gegenüber 5,27 von Mexiletingegenüber Placebo (Differenz: -3,68; 95 % KI: - 3,85; - 0,139; p = 0,04) in Behandlungsperiode 2. Das Hedges' g betrug für die Muskelsteifheit in Behandlungsperiode 1 -0,55 (95 % KI: -0,93; -0,18) und für Behandlungsperiode 2 -1,26 (95 % KI: -1,67; -0,86).

MYOMEX:

Tabelle 4-22: Entwicklung der Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) vor Behandlungsbeginn (Tag 1 oder Tag 22) und bei Behandlungsende (Tag 18 oder Tag 39) (Gesamtstudienpopulation) MYOMEX

Endpunkt	Mexiletin (N = 25)		Placebo (N = 25)		Effektmaße: Effektschätzer	
	Behandlungsbeginn	Behandlungsende	Behandlungsbeginn	Behandlungsende	Hedges' g (95 % KI), p-Wert	MWD, 95 % KI
VAS (mm)						
Mittelwert (SD)	66,0 (22,3)	24,3 (19,5)	75,2 (18,1)	66,2 (31,9)	-	-
Median	71,0	16,0	81,0	78,0		
VAS: absolute Veränderung (mm) gegenüber Behandlungsbeginn (Tag 1 oder Tag 22)						
Mittelwert (SD)	-	- 41,7 (27,7)[a]	-	- 9,0 (30,1)	-1,11 (-1,72;-0,51)	-32,7 (-49,15; -16,25)
Median	-	- 42,0	-	2,0	0,001	
VAS: relative Veränderung (%) gegenüber Behandlungsbeginn (Tag 1 oder Tag 22)						
Mittelwert (SD)	-	- 50,9 (81,2)	-	- 11,6 (40,8)	-	-
Median	-	-78,0	-	2,1	-	-

Tag 1 entspricht dem Behandlungsbeginn von Behandlungsperiode 1, Tag 18 dem Ende von Behandlungsperiode 1, Tag 22 dem Beginn der Behandlungsperiode 2 und Tag 39 dem Ende von Behandlungsperiode 2.

[a] Patient 0110704MC (Patient mit MC), welcher durch einen Sturz eine erhöte Rückenmuskelkontraktion hatte, wies einen hohen Muskelsteifheits-Wert verglichen zum Ausgangswert auf, das den Durchschnittswert erhöhte.

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

Quellen: MYOMEX Tabellen 14.2.1.1.B, Listing 16.2.16, (Lupin Europe GmbH, 2018)

Die Werte zur Muskelsteifheit sind vor Behandlungsbeginn (Tag 1 oder Tag 39) und bei der letzten Studienuntersuchung (Tag 18 oder Tag 39) in

Tabelle 4-22 zusammengefasst. Für Patienten mit Mexiletin sank der mediane Wert der Muskelsteifheit der Muskelsteifheit von 71 zu Behandlungsbeginn auf 16 bei Behandlungsende, während sich die Werte für Patienten mit Placebo nicht änderten (Median: 81 zu Behandlungsbeginn gegenüber 78 bei Behandlungsende). Dies entspricht einer medianen Veränderung von -78 % des Wertes der Muskelsteifheit im Vergleich zum Ausgangswert für Patienten unter Mexiletin (gegenüber einer Medianänderung von +2 % für Placebo).

Tabelle 4-23: Anzahl an Patienten mit einer absoluten VAS-Veränderung ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn (Gesamtstudienpopulation) MYOMEX

Studie MY-OMEX	**Patienten mit VAS Score ≥ 50 mm zum Behandlungsbeginn**		**Patienten mit absoluter Veränderung des VAS Scores ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn**		**Effektmaße* (Effektschätzer [95 % KI], p-Wert)**					
					Patienten mit VAS Score ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn			**Patienten mit absoluter Veränderung des VAS Scores ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn**		
	Mexiletin (N = 25)	**Placebo (N = 25)**	**Mexiletin (N = 25)**	**Placebo (N = 25)**	RR	OR	RD	RR	OR	RD
Tag 4 N (%)	20[a]	22	5 (25,0)	1 (4,5)	0,91 (0,71; 1,12) 0,443	0,55 (0,1; 2,58) 0,445	-0,08 (-0,28; 0,12) 0,438	5,00 (0,63; 39,80) 0,128	6,00 (0,65; 55,66) 0,085	0,16 (-0,02; 0,34) 0,072
Tag 7 N (%)	20[a]	22	7 (35,0)	1 (4,5)	0,91 (0,71; 1,12) 0,443	0,55 (0,12; 2,58) 0,445	-0,08 (0,28; 0,12) 0,438	7,00 (0,93;52,80) 0,059	9,33 (1,05; 82,78) 0,022	0,24 (0,05; 0,43) 0,014
Tag 18 N (%)	21	22	12 (57,1)	3 (13,6)	0,96 (0,76;1,20) 0,684	0,71 (0,14; 3,56) 0,687	-0,04 (-0,23; 0,15) 0,683	4,00 (1,28;12,47) 0,017	6,77 (1,61; 28,54) 0,006	0,36 (0,13; 0,59) 0,003

Tag 1 entspricht dem Behandlungsbeginn von Behandlungsperiode 1, Tag 18 dem Ende von Behandlungsperiode 1, Tag 22 dem Beginn der Behandlungsperiode 2 und Tag 39 dem Ende von Behandlungsperiode 2.

[a] Patient 0410106GM (Patient mit MC) hat an den Tagen 4 und 7 nach Mexiletinbehandlung keine VAS-Daten berichtet.

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

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

Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.2.1.1.B, (Lupin Europe GmbH, 2018)

Die Anzahl an Patienten, welche zu Behandlungsbeginn einen VAS ≥ 50 mm und nach Behandlung eine absolute VAS-Änderung ≥ 50 mm aufweisen, gemessen an den Tagen 4, 7 und 18, sind in Tabelle 4-23 dargestellt. Der Prozentsatz der Patienten mit einem VAS Score ≥ 50 mm vor Behandlungsbeginn und einer absoluten VAS-Änderung ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn war zu jedem Messzeitpunkt bei Mexiletin-Patienten größer als bei Placebo-Patienten. So hat sich der VAS Score bei 57,1 % der Mexiletin-Patienten und 13,6 % der Placebo-Patienten absolut gesehen um ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn, gemessen am Tag 18, geändert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.2 Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit

Studie	Operationalisierung
STATLAND 2012	Patientenberichtete Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit wurden mithilfe des telefonischen interaktiven Datenerfassungssystems „interactive voice response“ (IVR) berichtet. Muskelsteifheit, Schmerz, Schwäche und Müdigkeit stellten die vier Kategorien von Symptomschwere und -frequenz dar, die gemeinsam den Schweregrad der Symptomatik der Myotonie bildeten. Muskelsteifheit ist ein primärer Endpunkt und als solcher separat in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt. Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit wurden auf einer Skala von 1-9 gemessen, wobei 1 das minimale, 9 das Schlimmste war, was je erlebt wurde (kein Symptom = 0 für die Analyse; für die Analyse wurde der durchschnittliche Schweregrad der Muskelsteifheit für jeden Teilnehmer der vor Behandlung über Beschwerden klagte aus den täglichen Anrufen in den Wochen 3-4 jeder Behandlungsperiode berechnet)
MYOMEX	Nicht berichtet.

Für STATLAND 2012 liegt lediglich die Volltextpublikation Statland et al. (2012a) vor. In MYOMEX wurde dieser Endpunkt nicht berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit in RCT mit Mexiletin

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung End-punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen As-pekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STATLAND 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkte Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit umfassen drei der wichtigsten und patientenrelevanten Symptome der Myotonie.

In der STATLAND 2012 Studie kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen werden. Die Verblindung der Studienteilnehmer, Prüfärzte und Datenverarbeiter war in beiden Studien gegeben, eine adäquate Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte ebenfalls. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichtserstattung oder sonstige Aspekte. Der Endpunkt kann als niedrig verzerrt betrachtet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26 stellt die Gesamtergebnisse für diesen Endpunkt dar.

Tabelle 4-26 Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit für STATLAND 2012 (mITT Population)

Patientenrelevante Endpunkte	STATLAND 2012			
	Mexiletin N = 57	**Placebo N = 57**	**Hedges' g (95 % KI), p-Wert**	**MWD, 95 % KI**
Patientenberichteter (IVR) Schweregrad - Schmerzen, (N = 48),	1,54[a]	3,17[a]	-0,69 (-1,10;-0,28) 0,001	-1,63 (-2,58; -0,68)
Schwäche, (N=44),	1,96[a]	3,22[a]	-0,57 (-1,00; -0,14) 0,010	-1,26 (-2,20; -0,32)
Müdigkeit (N=49)	2,9[a]	3,82[a]	-0,34 (-0,74; 0,06) 0,093	-0,92 (-1,99; 0,15)

[a] Dies wurde mithilfe des IVR gemessen. Es gab Abweichungen bei der Anzahl Patienten bei folgenden Endpunkten: Patientenberichtete Schmerzen (N = 48), Schwäche (N = 44), Müdigkeit (N = 49)

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis") wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.
Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges' g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)

Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit wurde in STATLAND 2012 und MYOMEX berichtet und werden in den folgenden Tabellen dargestellt.

STATLAND 2012:

Tabelle 4-27: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)

Endpunkt	N	Behandlungseffekt, Mittelwert (95 % KI)		Effektschätzer (95 % KI)	Hedges' g (95 % KI), p-Wert	MWD, 95 % KI
		Mexiletin	Placebo			
IVR						
Schmerzen, gesamt[b]	48	1,54 (0,924;2,13)	3,17 (2,43;3,93)	-1,63 (-2,00; -1,26)	-0,69 (-1,10;-0,28) 0,001	-1,63 (-2,58; -0,68)
Schwäche, gesamt[b]	44	1,96 (1,42;2,63)	3,22 (2,52;3,98)	-1,26 (-1,67; -0,861)	-0,57 (-1,00; -0,14) 0,010	-1,26 (-2,20; -0,32)
Müdigkeit, gesamt[b]	49	2,9 (2,12;3,68)	3,82 (3,03;4,53)	-0,918 (-1,30; -0,532)	-0,34 (-0,74; 0,06) 0,093	-0,92 (-1,99; 0,15)

[a]Die Konfidenzintervalle (KI) für die vorhergesagten Mittelwerte der Behandlungseffekte waren simulierte KIs basierend auf einer Bootstrap Methodik. Alle Effektschätzer und KI wurden aus der Variablen „Mexiletin-Behandlung" des sog. fitted mixed model extrahiert. Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant" Standardabweichung (SD). Der p-Wert gab das Signifikanzniveau des Wald-Tests an, der mit dem Mexiletin-Effekt aus dem additiven Modell assoziiert war, wenn kein carry-over Effekt nachgewiesen wurde.

[b] Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die dieses Symptom aufwiesen.

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

Quelle: Statland et al. (2012a), (Lupin Europe GmbH, 2018)

Muskelsteifheit, Schmerz, Schwäche und Müdigkeit stellten die vier Kategorien von Symptomschwere und -frequenz dar, die gemeinsam den Schweregrad der Muskelsteifheit bildeten. Muskelsteifheit ist der primäre Endpunkt und als solcher separat in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

STATLAND 2012 zeigte, dass Mexiletin neben der signifikanten Verbesserung der Muskelsteifheit wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt auch mit einer signifikanten Verbesserung der mittels IVR berichteten Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit assoziiert wurde. Der Behandlungseffekt von Mexiletin betrug für den Endpunkt „Schmerzen" 1,54 gegenüber 3,17 für Placebo (Differenz: 1,63; 95 % KI: - 2,00; -1,26; $p < 0,001$), für den Endpunkt „Schwäche" 1,96 gegenüber 3,22 für Placebo (Differenz: 1,26; 95 % KI: -1,67; -0,861; $p < 0,001$) und für den Endpunkt „Müdigkeit" 2,9 gegenüber 3,82 für Placebo (Differenz: 0,918; 95 % KI: -1,30; - 0,532; $p < 0,001$). Das Hedges' g betrug für die mittels IVR berichteten Schmerzen -0,69 (95 % KI: -1,10; -0,28), für Schwäche -0,57 (95 % KI: -1,00; -0,14) und für Müdigkeit -0,34 (95 % KI: -0,74; 0,06).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.3 Körperliche Funktionalität: Handgriff- und Augenschließ-Myotonie

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Handgriff- und Augenschließ-Myotonie

Studie	Operationalisierung
STATLAND 2012	Handgriff- und Augenschließ-Myotonie, gemessen in Sekunden. Es wurde dabei die Zeit zum Öffnen der Faust/des Auges nach einem erzwungenen Handgriff/Augenschließen gemessen. Ebenfalls wurde ein quantitatives Maß der Handgriffmyotonie (ein sog. „Quantitative Myotonia Assessment of Handgrip“, QMA Handgrip) mithilfe eines handelsüblichen Griff-Dynamometers und einem computergestützten Erfassungssystem ermittelt. Es wurden die maximalen freiwilligen Kontraktionen nach erzwungenem rechtem Handgriff aufgezeichnet und die Zeit zum Entspannen von 90 % bis 5 % der maximalen Kraft mit Hilfe der automatisierten Analysesoftware „Quantitative Muscle Assessment software“, (Version 3.4; QMA Systems, Inc., The Computer Source, Atlanta, Georgia) bestimmt. (Logigian et al., 2005, Moxley III et al., 2007) Patienten berichteten diesen Endpunkt in den Wochen 4 bzw. 9.
MYOMEX	Nicht berichtet.

Für STATLAND 2012 liegt lediglich die Volltextpublikation Statland et al. (2012a) vor. In MYOMEX wurde dieser Endpunkt nicht berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Handgriff- und Augenschließ-Myotonie in RCT mit Mexiletin

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STATLAND 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der funktionale Endpunkt Handgriff- und Augenschließ-Myotonie sind frühe Anzeichen und zeitgleich Symptome und Diagnostik einer Myotonie und Indiz für Körperliche Funktionalität, welche vom Gemeinsamen Bundesausschuss als patientenrelevant anerkannt wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a).

In der STATLAND 2012 Studie kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen werden. Die Verblindung der Studienteilnehmer, Prüfärzte und Datenverarbeiter war in beiden Studien gegeben, eine adäquate Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte ebenfalls. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichtserstattung oder sonstige Aspekte. Der Endpunkt kann als niedrig verzerrt betrachtet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30 stellt die Gesamtergebnisse für diesen Endpunkt dar.

Tabelle 4-30 Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts Handgriff- und Augenschließ-Myotonie für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population)

Patientenrelevante Endpunkte	STATLAND 2012			MYOMEX		
	Mexiletin- (N = 57)	**Placebo (N = 57)**	**Hedges' g (95 % KI), p-Wert**	**Mexiletin (N = 25)**	**Placebo (N = 25)**	**RR/OR/RD/MWD/Hedges' g**
Myotonie von Handgriff-,	0,164	0,494	-0,39 (-0,76;-0,02) 0,039	n/a	n/a	n/a
Augenschließen	0,161	0,474	-0,36 (-0,73; 0,02) 0,061	n/a	n/a	n/a
Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges' g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)						

Der Endpunkt Handgriff- und Augenschließ-Myotonie wurde in STATLAND 2012 berichtet und wird in Tabelle 4-31 dargestellt.

STATLAND 2012:

Tabelle 4-31: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für Handgriff- und Augenschließ-Myotonie aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)

Endpunkt	N	Behandlungseffekt, Mittelwert (95 % KI)		Effektschätzer (95 % KI)	Hedges' g (95 % KI), p-Wert	MWD, 95 % KI
		Mexiletin	Placebo			
Klinische Beurteilung, gesamt, Sekunden						
Augenschließen[b]	57	0,161 (0,070;0,314)	0,474 (0,261;0,871)	-0,313 (-0,602;- 0,149)	-0,36 (-0,73; 0,02) 0,061	-0,31 (-0,64;0,02)
Handgriff[b]	57	0,164 (0,0858;0,294)	0,494 (0,281;0,872)	-0,330 (-0,633; -0,142)	-0,39 (-0,76; -0,02) 0,039	-0,33 (-0,64;-0,02)
QMA Handgriff[c]	54	0,321 (0,274;0,370)	0,429 (0,365;0,517)	-0,109 (-0,177;-0,056)	-0,46 (-0,84; -0,08) 0,019	-0,11 (-0,20;-0,02)

[a] Die Konfidenzintervalle (KI) für die vorhergesagten Mittelwerte der Behandlungseffekte waren simulierte KIs basierend auf einer Bootstrap Methodik. Alle Effektschätzer und KI wurden aus der Variablen „Mexiletin-Behandlung" des sog. fitted mixed model extrahiert. Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant" Standardabweichung (SD). Der p-Wert gab das Signifikanzniveau des Wald-Tests an, der mit dem Mexiletin-Effekt aus dem additiven Modell assoziiert war, wenn kein carry-over Effekt nachgewiesen wurde.
[b] Der Mittelwert des Behandlungseffekts der Studiengruppen ist ein geometrisch-ähnlicher Mittelwertschätzer, für dessen Berechnung man die logarithmische sog. „normalizing" Transformation verwendet. Der Effektschätzer entspricht der Differenz der Mittelwerte der Studiengruppen.
[c] Der Mittelwert des Behandlungseffekts der Studiengruppen entspricht einem geometrischen Mittelwert. Der Effektschätzer entspricht der Differenz der Mittelwerte der Studiengruppen.
Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges' g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)
Quellen: (Statland et al., 2012a, Lupin Europe GmbH, 2018)

Mexiletin verbesserte die Handgriff- und Augenschließ-Myotonie statistisch signifikant. So verkürzte sich die Zeit, um die Faust nach einem erzwungenen Handgriff zu öffnen (Mexiletin, 0,164 Sekunden gegenüber Placebo, 0,494 Sekunden; Differenz -0,330; 95 % KI: -0,633; -0,142; $p < 0,001$). Ebenso verkürzte sich die Zeit, um das Auge nach einem erzwungenen Augenschließen zu öffnen (Mexiletin, 0,161 Sekunden gegenüber Placebo, 0,474 Sekunden; Differenz -0,313; 95 % KI: -0,602; -0,149; $p < 0,001$).

Das quantitative Maß der Handgriffmyotonie, das sog. Quantitative Myotonia Assessment (QMA) verbesserte sich ebenfalls statistisch signifikant. Dies wurde mit einem handelsüblichen

Griff-Dynamometer und einem computergestützten Erfassungssystem ermittelt. Es wurden die maximalen freiwilligen Kontraktionen nach erzwungenem rechtem Handgriff aufgezeichnet und die Zeit zum Entspannen von 90 % bis 5 % der maximalen Kraft mit Hilfe der automatisierten Analysesoftware „Quantitative Muscle Assessment software“, (Version 3.4; QMA Systems, Inc., The Computer Source, Atlanta, Georgia) bestimmt (Logigian et al., 2005, Moxley III et al., 2007). Patienten mit Mexiletin brauchten dafür 0,321 Sekunden gegenüber Patienten mit Placebo mit 0,429 Sekunden (Differenz -0,109; 95 % KI: -0,177; -0,0560; $p < 0,001$). Das Hedges‘ g betrug für die Myotonie des Augenschließens -0,36 (95 % KI: -0,73; -0,02), für die Myotonie des Handgriffs -0,39 (95 % KI: -0,84; -0,02) und für das quantitative Maß der Handgriff-Myotonie -0,46 (95 % KI: -0,84; -0,08).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Körperliche Funktionalität: Mobilität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Mobilität

Studie	Operationalisierung
STATLAND 2012	Nicht berichtet.
MYOMEX	In MYOMEX erfolgte die Messung der körperlichen Funktionalitätskategorien „Stehen, Gehen, Sitzen“ (Mobilität) anhand des sog. „chair test“. Dieser misst die Zeit, die benötigt wird, um von einem Stuhl aufzustehen, um den Stuhl herum zu gehen und sich wieder hinzusetzen (Trip et al., 2006).

In STATLAND 2012 wurde dieser Endpunkt nicht berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mobilität in RCT mit Mexiletin

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYOMEX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt körperliche Funktionalität für Mobilität wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss als patientenrelevant anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a).

In der MYOMEX Studie kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen werden. Die Verblindung der Studienteilnehmer, Prüfärzte und Datenverarbeiter war in beiden Studien gegeben, eine adäquate Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte ebenfalls. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichtserstattung oder sonstige Aspekte. Der Endpunkt kann als niedrig verzerrt betrachtet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34 stellt die Gesamtergebnisse für diesen Endpunkt dar.

Tabelle 4-34 Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts Mobilität für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population)

Patientenrelevante Endpunkte	STATLAND 2012			MYOMEX		
	Mexiletin- **(N = 57)**	**Placebo (N = 57)**	**Hedges' g (95 % KI), p-Wert**	**Mexiletin (N = 25)**	**Placebo (N = 25)**	**Hedges' g (95 % KI), p-Wert**
Körperliche Funktionalität – "chair test"	n/a	n/a	n/a	MW -2,1 (SD 2,9)	MW 0,2 (SD 1,6)	-0,97 (-1,56;-0,37), 0,002
Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges' g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)						

Der Endpunkt Mobilität wurde in MYOMEX berichtet und wird in den folgenden Tabellen dargestellt.

MYOMEX:

Tabelle 4-35: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für Mobilität aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX)

Endpunkt	N	Absolute Werte bei Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)			Absolute Werte bei Behandlungsende (Mittelwert (SD), Median)		Absolute Veränderungen gegenüber Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)		Effektmaße: Effektschätzer	
		Mexiletin[a]	Placebo[b]	Gesamt[c]	Mexiletin[c]	Placebo[c]	Mexiletin[c]	Placebo[c]	Hedges' g (95 % KI), p-Wert	MWD, 95 % KI
"chair test"	25	7,4 (3,9) 6,0	7,2 (3,2) 7,0	7,3 (3,5) 6,0	5,2 (1,6) 5,0	7,5 (4,1) 6,0	-2,1 (2,9) -1,0	0,2 (1,6) 0,0	-0,97 (-1,56;-0,37), 0,002	-2,3 (-3,64; -0,96)

Die Werte zu „Behandlungsende" wurden an den Tagen 18 und 39 gemessen.
[a] Mexiletin-Placebo, N = 12;
[b] Placebo-Mexiletin, N = 13,
[c] N = 25.
Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges' g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)
Quelle: MYOMEX Tabellen 14.1.2.4.A, 14.2.2.13.B, (Lupin Europe GmbH, 2018)

Die mediane Zeit, aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen betrug 6,0 Sekunden nach Placebo-Gabe und 5,0 Sekunden nach Mexiletin-Gabe. Die absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn in Sekunden war in der Mexiletin-Studiengruppe größer als in der Placebo-Gruppe (-2,1 Sekunden gegenüber 0,2 Sekunden). Das Hedges‘ g beträgt für die Mobilität -0,97 (95 % KI: -1,56; -0,37, p = 0,002).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie

Studie	Operationalisierung
STATLAND 2012	Nicht berichtet.
MYOMEX	Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie, berichtet mithilfe der klinischen Myotonie-Ratingskala (CMS, Clinical Myotonia Rating Scale) **Instrument und klinische Relevanz:** Der CMS umfasst die klinische Schweregrad- und patientenberichtete Invaliditätsskala. Die Schweregradskala der Myotonie besteht aus Items für folgende 8 Körperregionen Augenlider • Augenlider • Augen • Kauen und Schlucken • Arme (rechts und links) • Beine (rechts und rechts) • Atemmuskeln Die individuelle Punktzahl für jede Körperregion war das Produkt zweier Faktoren: dem ‚provoking factor' und dem sog. Schweregrad. Jeder Faktor wird dabei auf einer Skala von 0 (niedrigster Wert) bis 4 (höchster Wert) beurteilt und mit einem Faktor von 0,5 bzw. 1,0 gewichtet. Der ‚provoking factor' quantifiziert die NDM in einer bestimmten Körperregion anhand der Bewertung des Kontextes, in dem die NDM auftritt (Burke et al., 1985, MYOMEX (CSP Annex 2), 2013b). Der Schweregrad-Faktor quantifiziert den Schweregrad der NDM unabhängig des Kontextes, in dem die NMD auftritt. Die Bewertung für jede Körperregion auf der Skala von 0-4 ist exakt definiert (Burke et al., 1985, MYOMEX (CSP Annex 2), 2013b). Nach der Bewertung beider Faktoren werden diese multipliziert und ggf. mit einem Faktor von 0,5 gewichtet, falls deren Beteiligung als geringer Einfluss auf die allgemeine Invalidität angesehen wurde (Burke et al., 1985, MYOMEX (CSP Annex 2), 2013b). Der Minimal- bzw. Maximalwert beträgt 0 bzw. 104 (MYOMEX (CSR), 2017a). Die patientenberichtete Invaliditätsskala erfasst Behinderungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens und bestand aus Items für folgende 7 Aktivitäten des täglichen Lebens: • Sprache • Handschrift • Ernährung • Hygiene • Anziehen • Gehen • Treppen auf- und absteigen Der patientenberichtete Invaliditätsgrad war die Summe der individuellen einfachen Punktzahlen für jede der 7 Aktivitäten. Der Minimal- bzw. Maximalwert beträgt 0 bzw. 27. (MYOMEX (CSP Annex 2), 2013b, Burke et al., 1985)

Fortsetzung:

MYOMEX	Diese neuen Ratingskalen wurden mittels der MYOMEX Studie validiert. Dafür wurden die Patienten von 2 klinischen Prüfärzten zu 2 verschiedenen Zeitpunkten des Baseline Besuchs bewertet und eine der Untersuchungen wurde gemäß einem Standardformat als Video aufgenommen. Wenn die Skala valide ist, sollten die steigenden Punktzahlen sowohl mit dem klinischen Eindruck der Schwere der Myotonie als auch mit der zunehmenden Behinderung der Aktivitäten im täglichen Leben korrelieren. Falls die Skala zuverlässig ist, sollte derselbe Prüfer die gleiche Punktzahl zu unterschiedlichen Zeitpunkten unter Verwendung von Videoaufzeichnungen erhalten (Intra-rater-Reliabilität). Darüber hinaus sollten verschiedene Prüfer bei denselben Patienten ähnliche Punktzahlen erhalten (Inter-Rater-Reliabilität). Intra- und Interrater-Reliabilität wurden mit gewichteten Kappa-Koeffizienten für einzelne Items analysiert. Intraclass-Koeffizienten wurden für Summenwerte berechnet. Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten zwischen Summenwerten und anderen Ergebnismaßen werden ebenfalls untersucht. Die Punktzahl des CMS wurde beim 2., 3. und 5. Besuch bewertet. Änderungen gegenüber dem Ausgangswert (2. Besuch) wurden ermittelt und die Behandlungen wurden unter Verwendung der gleichen Methodik wie für den primären Endpunkt verglichen. Korrelationen mit der Lebensqualität und dem Steifigkeits-Score (VAS) wurden mit dem Spearman-Koeffizienten bewertet. (MYOMEX (CSR), 2017a)

In STATLAND 2012 wurde dieser Endpunkt nicht berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie in RCT mit Mexiletin

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYOMEX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt klinischer Schwere und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie misst sowohl die Schwere des Symptoms Myotonie als auch deren patientenrelevanten Einfluss auf die Invalidität und ist dementsprechend patientenrelevant.

In der MYOMEX Studie kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen werden. Die Verblindung der Studienteilnehmer, Prüfärzte und Datenverarbeiter war in beiden Studien gegeben, eine adäquate Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte ebenfalls.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichtserstattung oder sonstige Aspekte. Der Endpunkt kann als niedrig verzerrt betrachtet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47 stellt die Gesamtergebnisse für diesen Endpunkt dar.

Tabelle 4-38 Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population)

Patientenrelevante Endpunkte	STATLAND 2012			MYOMEX		
	Mexiletin (N = 57)[a]	Placebo (N = 57)[a]	Hedges' g (95 % KI), p-Wert	Mexiletin (N = 25)	Placebo (N = 25)	Hedges‘ g (95 % KI), p-Wert
Schwere- und Invaliditätsgrad der Myotonie – Klinischer Schweregrad	n/a	n/a	n/a	MW -29,76 (SD 16,03)	MW -6,16 (SD 18,95)	-1,32 (-1,94; -0,70) < 0,001
Patientenberichteter Invaliditätsgrad	n/a	n/a	n/a	MW -5,08 (SD 3,12)	MW -0,76 (SD 3,36)	-1,30 (-1,92; -0,68) < 0,001

[a] Abweichungen bei Anzahl Patienten bei folgenden Endpunkten: Patientenberichtete Schmerzen (N = 48), Schwäche (N = 44), Müdigkeit (N = 49); gesundheitsbezogene Lebensqualität (InQoL-QoL gesamt: N = 51).

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

Der Endpunkt klinische Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie wurde in MYOMEX berichtet und wird in den folgenden Tabellen dargestellt.

MYOMEX:

Tabelle 4-39: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für klinischen Schwere- und patientenberichteten Invaliditätsgrad der Myotonie aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX)

Endpunkt	N	Absolute Werte bei Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)			Absolute Werte bei Behandlungsende (Mittelwert (SD), Median)		Absolute Veränderungen gegenüber Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)		Relative Veränderungen gegenüber Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)		Effektmaße: Effektschätzer	
		Mexiletin[a]	Placebo[b]	Gesamt[c]	Mexiletin[c]	Placebo[c]	Mexiletin[c]	Placebo[c]	Mexiletin[c]	Placebo[c]	Hedges' g 95 % KI, p-Wert	MWD, 95 % KI
Klinischer Schweregrad[d]	25	54,29 (9,60) 55,50	53,35 (10,71) 51,50	53,80 (9,99) 54,00	24,04 (17,10) 20,00	47,64 (23,25) 56,00	-29,76 (16,03) -27,00	-6,16 (18,95) < 0,001	-56,21 (29,35) -58,70	-13,19 (40,35) < 0,001	-1,32 (-1,94;-0,70) < 0,001	-23,6 (-33,60; -13,60)
Patientenberichteter Invaliditätsgrad[e]	25	8,25 (2,83) 8,00	7,38 (2,75) 7,00	7,80 (2,77) 7,00	2,72 (2,59) 2,00	7,04 (3,83) 8,00	-5,08 (3,12) -5,00	-0,76 (3,36) < 0,001	-63,84 (33,59) -69,23	-7,68 (50,23) < 0,001	-1,30 (-1,92;-0,68) < 0,001	-4,3 (-6,15; -2,45)

Die Werte zu „Studienende" wurden an den Tagen 18 und 39 gemessen.

[a] Mexiletin-Placebo, N = 12;

[b] Placebo-Mexiletin, N = 13,

[c] N = 25.

[d] Die Spanne der Punktwerte liegt zwischen 0-104, wobei 0 einer normalen Situation in allen bewerteten Items entspricht.

[e] Die Spanne der Punktwerte liegt zwischen 0-27, wobei 0 einer normalen Situation in allen bewerteten Items entspricht.

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

Quelle: MYOMEX Tabellen 14.1.2.6, 14.1.2.8, 14.2.2.15 und 14.2.2.17, (Lupin Europe GmbH, 2018)

Werte des klinischen Schwere- und patientenberichteten Invaliditätsgrad der Myotonie waren bei der Gesamtpopulation vor Behandlungsbeginn ähnlich. Es zeigte sich keine mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn beim Wert des klinischen Schweregrads bei Patienten mit Placebo. Alle Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, wiesen eine Verbesserung des Wertes des klinischen Schweregrads mit einer medianen absoluten Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn von -27,00 auf. Für den patientenberichteten Invaliditätsgrad konnte Ähnliches beobachtet werden: Für Patienten mit Placebo-Behandlung lag die mediane absoluteVeränderung gegenüber Behandlungsbeginn bei 0,00. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, eine mediane absolute Verbesserung von -5,00.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
STATLAND 2012	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe zweier Instrumente berichtet: 1. 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) 2. InQoL (Individualisierter Lebensqualität-Fragebogen für neuromuskuläre Erkrankungen, INQoL-QoL) – Fragebogen **Instrument und klinische Relevanz:** 1. Der SF-36 ist ein häufig genutzter, valider Fragebogen zur Beurteilung der krankheitsübergreifenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten. Er umfasst 8 Dimensionen, die sich in die mentale (mentale Summenskala, Mental Component Summary, MCS) und körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Summenskala, Physical Component Summary, PCS) einordnen lassen. Während die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den 4 Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung besteht, setzt sich die mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den Dimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden zusammen. Die Berechnung der Werte folgt dem SF-36v2 3rd Edition Handbuch: a) der Dimensionswert wird mit einem spezifischen Koeffizienten multipliziert, b) zu einem Skalenrohwert addiert und c) der Skalenrohwert in einen Wert von 0 – 100 transformiert (46). Beide Skalen (PCS/MCS) umfassen den Wertebereich von 0 (schlechteste vorstellbare Lebensqualität) bis 100 (beste vorstellbare Lebensqualität). Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten folglich eine Verschlechterung der Symptomatik. Die Version 2.0 des SF-36 wurde durch Morfeld et al. im deutschen Versorgungskontext validiert (Morfeld et al., 2005). Der Schwellenwert von 5 Punkten wird vom G-BA als angemessenes Kriterium genannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017, Norman et al., 2003). Das Handbuch des SF-36v2 beschreibt als Responderkriterium auf Patientenebene für den PCS 3,4 Punkte und für den MCS 4,6 Punkte (Ware et al., 2008, Sansone et al., 2012, Vincent et al., 2007). 2. Der INQoL-Fragebogen besteht aus 4 Hauptdomänen, die in 10 Subdomänen unterteilt sind (Seesing et al., 2015, Vincent et al., 2007). Jede Subdomäne besteht aus Fragen mit 3 bis 14 Items, wobei die Antworten auf einer 7-Punkte-Likert-Skala angegeben sind. Rohdaten werden für jede Subdomäne in eine Punktzahl von 0-100 konvertiert, wobei eine höhere Punktzahl eine größere, negative Auswirkung auf die Lebensqualität bedeutet mit Ausnahme der Domäne Behandlungseffekt, wo ein höherer Wert eine positive Auswirkung bedeutet. Die 4 Haupt- und Subdomänen sind: • Symptome (Muskelblockade, Schwäche, Schmerz, Müdigkeit) • Leben (Aktivitäten, soziale Beziehungen, Unabhängigkeit, Emotionen, Körperbild) • Behandlungseffekt (wahrgenommener und erwarteter Behandlungseffekt) • allgemeine Lebensqualität (Aggregation aller fünf Subdomänen der Hauptdomäne „Leben“: Aktivität, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen, Körperbild) Der INQoL-Fragebogen wurde für Erwachsene mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen einschließlich nicht-dystropher Myotonien validiert (Sansone et al., 2012, Vincent et al., 2007).

Fortsetzung:

Studie	Operationalisierung
MYOMEX	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des INQoL-Fragebogens berichtet. Dieser besteht aus 4 Hauptdomänen, die in 10 Subdomänen unterteilt sind (Seesing et al., 2015, Vincent et al., 2007). Jede Subdomäne besteht aus Fragen mit 3 bis 14 Items, wobei die Antworten auf einer 7-Punkte-Likert-Skala angegeben sind. Rohdaten werden für jede Subdomäne in eine Punktzahl von 0-100 konvertiert, wobei eine höhere Punktzahl eine größere, negative Auswirkung auf die Lebensqualität bedeutet mit Ausnahme der Domäne Behandlungseffekt, wo ein höherer Wert eine positive Auswirkung bedeutet. Die 4 Haupt- und Subdomänen sind: • Symptome (Muskelblockade, Schwäche, Schmerz, Müdigkeit) • Leben (Aktivitäten, soziale Beziehungen, Unabhängigkeit, Emotionen, Körperbild) • Behandlungseffekt (wahrgenommener und erwarteter Behandlungseffekt) • allgemeine Lebensqualität (Aggregation aller fünf Subdomänen der Hauptdomäne „Leben“: Aktivität, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen, Körperbild) Der INQoL-Fragebogen wurde für Erwachsene mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen einschließlich nicht-dystropher Myotonien validiert (Sansone et al., 2012, Vincent et al., 2007).

Für STATLAND 2012 liegt lediglich die Volltextpublikation vor, bei MYOMEX kann auf den klinischen Studienbericht zugegriffen werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit Mexiletin

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STATLAND 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYOMEX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand der jeweils validierten Fragebögen SF-36 bzw. InQoL, ist patientenrelevant.

In beiden Studien kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen werden. Die Verblindung der Studienteilnehmer, Prüfärzte und Datenverarbeiter war in beiden Studien gegeben, eine adäquate Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte ebenfalls. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichtserstattung oder sonstige Aspekte. Der Endpunkt kann als niedrig verzerrt betrachtet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42 stellt die Gesamtergebnisse für diesen Endpunkt dar.

Tabelle 4-42 Gesamtergebnisüberblick des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population)

Patientenrelevante Endpunkte	STATLAND 2012			MYOMEX		
	Mexiletin (N)[a]	Placebo (N)[a]	Hedges' g (95 % KI), p-Wert	Mexiletin (N = 25)	Placebo (N = 25)	Hedges' g (95 % KI), p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF 36 – körperliche Summenskala gesamt	44,8	39,2	0,51 (0,14; 0,89) 0,008	n/a	n/a	n/a
INQoL-QoL gesamt	14,0	16,7	-0,29 (-0,68; 0,10) 0,142	MW -20,67 (SD 24,58)	MW 2,57 (SD 14,95)	-1,13 (-1,73; -0,52), < 0,001

[a] Abweichungen bei Anzahl Patienten bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF 36 – körperliche Summenskala: N = 57; InQoL-QoL gesamt: N = 51.

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

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in STATLAND 2012 und MYOMEX berichtet und wird in den folgenden Tabellen dargestellt.

STATLAND 2012:

Tabelle 4-43: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet mit Hilfe des SF-36 aus der RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)

Endpunkt	N	Behandlungseffekt, Mittelwert (95 % KI)		Effektschätzer (95% KI)	Hedges' g (95 % KI), p-Wert	MWD, 95 % KI
		Mexiletin	Placebo			
SF-36						
Körperliche Funktionsfähigkeit, gesamt	57	42,8 (40,10; 46,10)	37,8 (34,90;41,30)	5,00 (2,81;7,20)	0,42 (0,05;0,80) 0,026	5,00 (0,66;9,34)
Körperliche Rollenfunktion, gesamt	57	46,5 (43,60; 49,20)	39,2 (35,70; 42,60)	7,23 (4,55; 9,92)	0,61 (0,24; 0,99) 0,002	7,30 (2,90;11,70)
Körperlicher Schmerz, gesamt	57	49,8 (46,40;52,60)	42,0 (38,60; 45,50)	7,78 (5,08;10,5)	0,63 (0,25; 1,00) 0,001	7,80 (3,21;12,39)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	57	45,5 (41,90; 48,70)	44,5 (41,00; 47,70)	0,977 (-0,659;2,61)	0,08 (-0,29;0,45) 0,676	1,00 (-3,72;5,72)
Vitalität, erste Behandlungsperiode	57	45,5 (41,10;49,60)	43,7 (39,70;48,10)	1,76 (-4,34;7,85)	0,11 (-0,26; 0,48) 0,548	1,80 (-4,11;7,71)
Vitalität, zweite Behandlungsperiode	57	51,9 (48,10;55,50)	40,0 (35,10;45,00)	11,9 (-0,307;20,5)	0,72 (0,34; 1,10) < 0,001	11,90 (5,78;18,02)
Soziale Funktionsfähigkeit, gesamt	57	47,1 (44,40;49,80)	41,9 (38,50;44,90)	5,27 (2,69;7,85)	0,46 (0,09; 0,84) 0,016	5,20 (1,06;9,34)
Emotionale Rollenfunktion, erste Behandlungsperiode	57	46,2 (42,00;50,30)	45,5 (41,20;49,40)	0,764 (-5,68;7,21)	0,04 (-0,32; 0,41) 0,811	0,70 (-5,07;6,47)
Emotionale Rollenfunktion, zweite Behandlungsperiode	57	49,9 (46,20;53,10)	39,1 (33,50;45,00)	10,8 (-1,51;21,6)	0,60 (0,22; 0,98) 0,002	10,80 (4,15;17,45)

Fortsetzung:

Endpunkt	N	Behandlungseffekt, Mittelwert (95 % KI)		Effektschätzer (95% KI)	Hedges' g (95 % KI), p-Wert	MWD, 95 % KI
		Mexiletin	Placebo			
Psychisches Wohlbefinden, erste Behandlungsperiode	57	47,3 (43,60;51,00)	47,3 (43,70;50,60)	0,016 (-5,24;5,27)	0,00 (-0,37; 0,37) 1,000	0,00 (-5,00;5,00)
Psychisches Wohlbefinden, zweite Behandlungsperiode	57	53,3 (50,20;56,20)	44,4 (39,80;48,70)	8,84 (-0,572;18,2)	0,62 (0,24;1,00) 0,002	8,90 (3,58; 14,22)
Körperliche Summenskala, gesamt	57	44,8 (41,90;47,40)	39,2 (35,90;41,90)	5,58 (3,44;7,72)	0,51 (0,14;0,89) 0,008	5,60 (1,57; 9,63)
Psychische Summenskala, erste Behandlungsperiode	57	47,4 (44,00;50,20)	47,7 (44,20;51,30)	-0,351 (-5,87;5,17)	-0,02 (-0,39;0,34) 0,899	-0,30 (-4,96;4,36)
Psychische Summenskala, zweite Behandlungsperiode	57	53,1 (50,30;55,80)	42,7 (36,80;48,30)	10,4 (0,941 - 20,6)	0,61 (0,23; 0,99) 0,002	10,40 (4,07;16,73)

[a] Die Konfidenzintervalle (KI) für die vorhergesagten Mittelwerte der Behandlungseffekte waren simulierte KIs basierend auf einer Bootstrap Methodik. Alle Effektschätzer und KI wurden aus der Variablen „Mexiletin-Behandlung" des sog. fitted mixed model extrahiert. Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant" Standardabweichung (SD). Der p-Wert gab das Signifikanzniveau des Wald-Tests an, der mit dem Mexiletin-Effekt aus dem additiven Modell assoziiert war, wenn kein carry-over Effekt nachgewiesen wurde.
Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges' g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)
Quelle: Statland et al. (2012a), (Lupin Europe GmbH, 2018)

Mexiletin verbesserte die körperliche Summenskala des SF-36 (Mexiletin, 44,8 gegenüber Placebo, 39,2; Differenz 5,58; 95 % KI: 3,44 - 7,72; $p < 0,001$), wie in Tabelle 4-43 ersichtlich. Das Hedges' g betrug für die körperliche Summenskala von Mexiletin 0,51 (95 % KI: 0,14; 0,89).

Tabelle 4-44: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet mit Hilfe des INQoL-Scores aus der RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)

Endpunkt (Hauptdomänen)	N	Behandlungseffekt, Mittelwert (95 % KI)		Effektschätzer (95 % KI)	Hedges' g (95 % KI), p-Wert	MWD, 95 % KI
		Mexiletin	Placebo			
INQoL-QoL						
- Symptome						
Schwäche, gesamt	35	45,7 (37,70; 52,60)	49,3 (41,70; 57,30)	-3,56 (-9,54; 2,43)	-0,16 (-0,63;0,31) 0,501	-3,60 (-14,19; 6,99)
Muskelblockade, gesamt	43	40,0 (33,10; 46,70)	53,8 (46,40;61,10)	-13,7 (-20,4; -7,03)	-0,59 (-1,03; -0,16) 0,008	-13,80 (-23,67;-3,93)
Schmerz, gesamt	32	39,9 (30,60; 49,00)	48,2 (39,20; 57,10)	-8,32 (-13,8; -2,87)	-0,33 (-0,82;0,17) 0,195	-8,30 (-20,88;4,28)
Müdigkeit, gesamt	35	48,4 (40,90; 56,60)	58,3 (50,60; 66,00)	-9,96 (-17,0; -2,93)	-0,43 (-0,91;0,04) 0,075	-9,90 (-20,70;0,90)
-Leben						
Aktivität, gesamt	51	34,2 (26,70; 43,00)	47,1 (40,10; 55,50)	-12,9 (-18,3; -7,43)	-0,45 (-0,85;-0,06) 0,025	-12,90 (-23,98;-1,82)
Unabhängigkeit, gesamt	51	17,8 (12,30; 23,30)	22,5 (17,20; 28,10)	-4,74 (-8,14; -1,36)	-0,24 (-0,63;0,15) 0,227	-4,70 (-12,35;2,95)
Soziale Beziehungen, gesamt	51	18,9 (13,50; 24,50)	25,9 (18,00; 35,20)	-7,02 (-13,4; -0,671)	-0,27 (-0,66;0,12) 0,173	-7,00 (-17,11; 3,11)
Emotionen, gesamt	51	27,7 (22,00; 34,40)	33,8 (27,10; 41,50)	-6,13 (-10,1; -2,15)	-0,25 (-0,64;0,14) 0,202	-6,10 (-15,49; 3,29)
Körperbild, gesamt	51	24,2 (17,30; 31,00)	29,4 (22,00; 36,50)	-5,27 (-10,4; -0,106)	-0,21 (-0,60;0,19) 0,299	-5,20 (-15,05;4,65)
-Allgemeine Lebensqualität, gesamt	51	14,0 (11,60; 16,50)	16,7 (14,00; 19,40)	-2,69 (-4,07;1,30)	-0,29 (-0,68;0,10) 0,142	-2,70 (-6,30; 0,90)
-Behandlungseffekte						
Wahrgenommener Behandlungseffekt, gesamt	51	36,6 (27,10; 45,80)	21,7 (12,70; 31,10)	14,9 (7,43; 22,3)	0,45 (0,05;0,84) 0,026	14,90 (1,94; 27,86)
Erwarteter Behandlungseffekt, gesamt	51	36,1 (26,90; 47,00)	23,1 (14,50; 33,60)	13,0 (4,18; 21,8)	0,37 (-0,02;0,76) 0,065	13,00 (-0,69; 26,69)

[a] Die Konfidenzintervalle (KI) für die vorhergesagten Mittelwerte der Behandlungseffekte waren simulierte KIs basierend auf einer Bootstrap Methodik. Alle Effektschätzer und KI wurden aus der Variablen „Mexiletin-Be-

handlung“ des sog. fitted mixed model extrahiert. Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant“ Standardabweichung (SD). Der p-Wert gab das Signifikanzniveau des Wald-Tests an, der mit dem Mexiletin-Effekt aus dem additiven Modell assoziiert war, wenn kein carry-over Effekt nachgewiesen wurde.
Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges‘ g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)
Quelle: Statland et al. (2012a), (Lupin Europe GmbH, 2018)

Mexiletin verbesserte den Gesamt-QoL-Score des INQoL (Mexiletin, 14,0 gegenüber Placebo, 16,7; Differenz, -2,69; 95% KI: -4,07; -1,30; $p < 0,001$), wie in Tabelle 4-44 ersichtlich. Das Hedges‘ g betrug für den Gesamt-QoL-Score von Mexiletin -0,29 (95 % KI: -0,68; 0,10).

MYOMEX:

Tabelle 4-45: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des INQoL-Scores aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX)

Endpunkt (Hauptdomäne)	Absolute Werte bei Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)			Absolute Werte bei Behandlungsende (Mittelwert (SD), Median)		Absolute Veränderungen gegenüber Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)		Relative Veränderungen gegenüber Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)		Effektmaße: Effektschätzer	
	Mexiletin (N[c])	Placebo (N[d])	Total (N[e])	Mexiletin (N[e])	Placebo (N[e])	Mexiletin (N[e])	Placebo (N[e])	Mexiletin (N[e])	Placebo (N[e])	Hedges' g (95 % KI, p-Wert)	MWD, 95 % KI
INQoL-QoL											
- Symptome											
Schwäche, gesamt	61,84 (29,19) 63,20	64,76 (26,09) 63,20	63,36 (27,07) 68,40	30,53 (24,30) 31,60	61,68 (28,81) 68,40	-32,84 (29,54) -36,80	-1,69 (23,23) 0,00	-41,47 (71,95) -57,95	0,77 (50,13) -2,80	-1,15 (-1,76;-0,55) < 0,001	-31,1 (-46,21; -15,99)
Muskelblockade, gesamt	70,61 (17,74) 68,40	67,60 (27,41) 78,90	69,04 (22,85) 73,70	30,53 (20,26) 21,10	66,10 (30,83) 78,90	-38,54 (29,17) -36,80	-2,95 (30,76) 0,00	-55,98 (29,85) -59,40	-9,96 (41,35) 0,00	-1,16 (-1,77;-0,56) < 0,001	-35,5 (-52,57; -18,43)
Schmerz, gesamt	38,15 (25,98) 52,60	38,86 (37,00) 42,10	38,52 (31,53) 52,60	12,85 (22,80) 0,00	46,31 (34,27) 57,90	-25,68 (34,31) -26,30	7,79 (19,41) 5,30	-73,82 (38,32) -100,00	11,20 (54,65) 14,30	-1,18 (-1,79;-0,58) < 0,001	-33,5 (-49,46;-17,54)
Müdigkeit, gesamt	61,83 (17,40) 65,80	46,95 (40,90) 57,90	54,10 (32,13) 57,90	23,79 (30,24) 15,80	55,78 (36,07) 68,40	-30,31 (31,51) -31,60	1,69 (20,59) 0,00	-56,34 (45,12) -62,15	2,80 (43,65) 6,80	-1,18 (-1,79;-0,58) < 0,001	-32,0 (-47,20;-16,80)
- Leben											
Aktivität, gesamt	59,71 (22,29) 68,05	62,25 (17,14) 72,20	61,03 (19,40) 69,40	28,12 (23,87) 17,60	60,70 (24,71) 67,60	-32,92 (26,00) -34,30	-0,32 (18,41) 0,00	-48,70 (46,60) -65,80	5,04 (69,50) 0,00	-1,42 (-2,05;-0,80) < 0,001	-32,6 (-45,45;-19,75)
Unabhängigkeit, gesamt	32,18 (25,58) 33,35	34,27 (23,45) 36,15	33,23 (24,02) 36,15	16,23 (20,99) 5,60	34,44 (22,88) 36,10	-16,78 (27,96) -16,70	1,05 (16,25) 0,00	-25,24 (160,50) -73,30	38,52 (146,16) 0,00	-0,76 (-1,35; -0,18) 0,011	-17,8 (-30,91;-4,69)

Soziale Beziehungen, gesamt	34,94 (23,49) 39,35	27,43 (25,32) 18,50	31,04 (24,25) 25,90	17,19 (17,94) 13,90	35,59 (27,53) 32,40	-13,85 (24,49) -12,0	4,56 (15,62) 0,00	-36,67 (66,93) -56,30	20,39 (63,14) 15,85	-0,89 (-1,47;-0,3) 0,004	-18,5 (-30,23;-6,77)
Emotionen, gesamt	56,03 (26,38) 56,95	47,22 (26,00) 44,40	51,45 (26,02) 52,80	22,56 (19,13) 19,40	50,01 (28,00) 52,80	-28,89 (28,08) -16,70	-1,45 (23,40) 0,00	-50,23 (36,70) -60,95	8,30 (77,67) 0,00	-1,05 (-1,64;-0,45) 0,001	-27,5 (-42,22;-12,78)
Körperbild, gesamt	49,31 (30,43) 48,60	53,63 (21,74) 52,80	51,56 (25,80) 50,00	27,44 (22,74) 19,40	50,22 (26,33) 50,00	-24,10 (32,43) -22,20	-1,34 (30,98) 0,00	-24,23 (88,39) -50,00	24,67 (91,63) -1,25	-0,71 (-1,29;-0,13) 0,017	-22,8 (-40,83;-4,77)
-Allgemeine Lebensqualität[b]	48,53 (21,10) 51,70	46,99 (20,50) 50,30	47,76 (20,36) 51,15	27,09 (21,56) 23,30	49,94 (22,73) 48,30	-20,67 (24,58) -25,00	2,57 (14,95) 1,10	-38,93 (45,46) -55,10	6,71 (52,29) 2,50	-1,13 (-1,73;-0,52) < 0,001	-23,3 (-34,95; -11,65)
-Behandlungseffekte											
Wahrgenommener Behandlungseffekt, gesamt	14,59 (22,80) 0,00	12,82 (16,53) 0,00	13,67 (19,38) 0,00	47,00 (39,00) 58,30	25,97 (27,32) 25,00	33,33 (42,01) 41,70	12,30 (32,51) 0,00	111,52 (168,87) 96,65	-19,99 (74,96) -33,30	0,55 (-0,02; 1,12) 0,058	21,0(-0,39;42,39)
Erwarteter Behandlungseffekt, gesamt	20,13 (29,82) 0,00	17,31 (27,73) 0,00	18,66 (28,18) 0,00	43,00 (44,34) 50,00	32,34 (31,40) 25,00	24,34 (49,93) 25,00	13,66 (40,54) 8,30	69,45 (204,30) 0,00	19,12 (155,03) -28,60	0,23 (-0,33;0,79) 0,415	10,6 (-15,27; 36,47)

Die Werte zu „Studienende“ wurden an den Tagen 18 und 39 gemessen.

[a] Die Konfidenzintervalle (KI) für die vorhergesagten Mittelwerte der Behandlungseffekte waren simulierte KIs basierend auf einer Bootstrap Methodik. Alle Effektschätzer und KI wurden aus der Variablen „Mexiletin-Behandlung“ des sog. fitted mixed model extrahiert. Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant“ Standardabweichung (SD). Der p-Wert gab das Signifikanzniveau des Wald-Tests an, der mit dem Mexiletin-Effekt aus dem additiven Modell assoziiert war, wenn kein carry-over Effekt nachgewiesen wurde.

[b] Die Hauptdomäne „Allgemeine Lebensqualität“ ist eine Aggregation der fünf Subdomänen der Hauptdomäne „Leben“; [c] Mexiletin-Placebo, N = 12; [d] Placebo-Mexiletin
, N = 13, , [e] N = 25.

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

Quelle: MYOMEX; Tabellen 14.1.2.9A und 14.2.2.23A, (Lupin Europe GmbH, 2018)

Die Medianwerte der in Tabelle 4-45 dargestellten Symptome (Schwäche, Muskelblockade, Schmerz, Müdigkeit) lagen vor der Behandlung über 50, wobei der höchste (d. h. schlechtere) Medianwert für die Muskelblockade angegeben wurde (Medianwert insgesamt: 73,70). Die mediane absolute Veränderung dieser vier Symptomkategorien gegenüber dem Ausgangswert blieb nach Verabreichung des Placebos stabil (variierte zwischen 0 und 5), nahm jedoch nach Verabreichung von Mexiletin ab (variierte zwischen - 26 und -37). Für die Hauptdomäne „Leben“, die in 5 Subdomänen (Aktivitäten, soziale Beziehungen, Unabhängigkeit, Emotionen, Körperbild) untergliedert ist, war die mediane absolute Veränderung für jede Subdomäne nach der Verabreichung von Placebo gegenüber dem Ausgangswert 0 und nahm nach der Verabreichung von Mexiletin um den Wert -12 bis -34 ab. Die mediane allgemeine Lebensqualität vor der Behandlung wurde mit insgesamt 51,15 bewertet (Hauptdomäne „allgemeine Lebensqualität“, die eine Aggregation aller fünf Subdomänen der Hauptdomäne „Leben“ darstellt). Bei Patienten mit Mexiletin war die mediane absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zur Placebo-Behandlung wesentlich größer (-25,0 gegenüber 1,1).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Sicherheit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit

Studie	Operationalisierung
STATLAND 2012	Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in der Publikation nicht näher spezifiziert und in folgenden Kategorien dargestellt (STATLAND 2012): • Gesamtstudienpopulation • Kardiologische UE • Konstitutionelle UE • Dermatologische UE • Gastrointestinale UE • Infektionen • Lymphatische UE • Muskoskeletale UE • Neurologische UE • Schmerzen
MYOMEX	Die Operationalisierung der Analysen zur Sicherheit wird nachfolgend beschrieben: • Patienten mit UE jeglicher Ursache Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel gegeben wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UEs wurden gemäß dem MedDRA-Wörterbuch klassifiziert und nach Systemorganklassen (SOC) und preferred term (PT) dargestellt. • Häufigste UE (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden) • Patienten mit medikationsbezogenem UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related AE“) • Patienten mit schweren UE • Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE): Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Schwerwiegenheitskriterien erfüllte: - tödlich, - lebensbedrohlich, - einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, - zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, - eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, - medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. • Patienten mit UE, das eine Begleitmedikation erforderte **Analysepopulation:** Die Analysepopulation ist die Safety-Population.

Für STATLAND 2012 liegt lediglich die Volltextpublikation Statland et al. (2012a) vor.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit Mexiletin

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STATLAND 2012	niedrig	ja	ja	unklar	nein	niedrig
MYOMEX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Sicherheitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung erfolgte für die Safety-Population. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. Allerdings wurden unerwünschte Ereignisse (UE) in der Publikation von STATLAND 2012 nicht näher spezifiziert und lediglich in Kategorien dargestellt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Gesamtpopulation als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48 stellt die Gesamtergebnisse für diesen Endpunkt dar.

Tabelle 4-48: Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (Sicherheits-Population, n Patienten mit mindestens 1 UE)

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

[a] UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related“ UE)

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

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

Im Folgenden werden alle Daten zum Endpunkt Sicherheit tabellarisch dargestellt.

STATLAND 2012:

Tabelle 4-49: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Mexiletin (STATLAND 2012)

Kategorie des UE	Mexiletin- (N = 57)	Placebo (N = 57)	Effektmaße* (Effektschätzer [95 % KI], p-Wert)		
	Anzahl der Ereignisse (%)	Anzahl der Ereignisse (%)	RR	OR	RD
Gesamtstudienpopulation	**24 (85,7)**	**11 (37,9)**	**2,18 (1,18; 4,02)**	**3,04 (1,31; 7,06)**	**0,23 (0,06; 0,39)**
			0,012	**0,009**	**0,006**
Kardiologische UE	1 (3,6)	1 (3,4)	1,00 (0,06;15,60)	1,00 (0,06;16,39)	< 0,001 (-0,05;0,05)
			1,000	1,000	1,000
Konstitutionelle UE	3 (10,7)	0 (0,0)	7,00 (0,37; 132,51)	7,66 (0,78; 75,15)	0,05 (-0,01; 0,12)
			0,195	0,081	0,123
Dermatologische UE	1 (3,6)	2 (6,9)	0,50 (0,05; 5,36)	0,49 (0,04; 5,57)	-0,02 (-0,08; 0,04)
			0,567	0,560	0,558
Gastrointestinale UE	9 (32,1)	1 (3,4)	9,00 (1,18; 68,74)	10,50 (1,28; 85,87)	0,14 (0,04; 0,24)
			0,034	0,008	0,006
Infektionen	1 (3,6)	3 (10,3)	0,33 (0,04; 3,11)	0,32 (0,03; 3,19)	-0,04 (-0,10; 0,03)
			0,335	0,311	0,306
Lymphatische UE	0 (0,0)	1 (3,4)	0,33 (0,01; 8,01)	0,14 (0,01; 6,82)	-0,02 (-0,05; 0,02)
			0,498	0,317	0,475
Muskoskeletale UE	0 (0,0)	2 (6,9)	0,20 (0,01; 4,08)	0,13 (0,01; 2,15)	-0,02 (-0,07; 0,02)
			0,295	0,156	0,239
Neurologische UE	5 (17,9)	1 (3,4)	5,00 (0,60; 41,47)	5,39 (0,61; 47,63)	0,07 (-0,01; 0,12)
			0,136	0,095	0,089
Schmerzen	4 (14,3)	0 (0,0)	9,00 (0,50; 163,40)	7,80 (1,07; 56,89)	0,07 (-0,01; 0,14)
			0,137	0,043	0,064

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

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

Quelle: STATLAND 2012, (Lupin Europe GmbH, 2018)

Die häufigsten UEs waren Funktionsstörungen im Magen-Darm-Trakt, die bei neun Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe und bei einem Patienten in der Placebo-Studiengruppe auftrat (Tabelle 4-49). Es wurden zwei kardiale UEs berichtet, die beide am Ende der vierten Behandlungswoche zufällig mittels Elektrokardiogramm (EKG) entdeckt wurden (in der Mexiletin-Studiengruppe hatte ein Patient Bradykardie, die sich im Follow-up-EKG auflöste, und ein Patient in der Placebo-Studiengruppe hatte eine ventrikuläre Extrasystole). In beiden Fällen bestand keine Notwendigkeit, die Studienmedikation zu unterbrechen. Es trat kein SUE auf, das studienbedingt war (nicht in Tabelle 4-49 berichtet).

MYOMEX:

Tabelle 4-50: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)

Typ des UE	Mexiletin (N = 25)		Placebo (N = 25)		Gesamt (N = 25)		Effektmaße* (Effektschätzer [95 % KI], p-Wert)		
	Anzahl der Ereignisse	Patient[a] n (%)	Anzahl der Ereignisse	Patient[a] n (%)	Anzahl der Ereignisse	Patient[a] n (%)	RR	OR	RD
UE jeglicher Art	40	15 (60,0)	54	16 (64,0)	14	9 (36,0)	1,67 (0,90; 3,08) 0,102	2,67 (0,85; 8,37) 0,093	0,24 (-0,03; 0,51) 0,080
Medikationsbezogenes UE[b]	25	11 (44,0)	33	12 (48,0)	8	3 (12,0)	3,67 (1,16;11,58) 0,027	5,76 (1,36;24,36) 0,013	0,32 (0,09; 0,55) 0,007
Schweres UE	1	1 (4,0)	1	1 (4,0)	0	0	3,00 (0,13; 70,30) 0,495	7,39 (0,15; 372,39) 0,317	0,04 (-0,06;0,14) 0,469
SUE	0	0	0	0	0	0	-	-	-
UE, welches eine Begleitmedikation erforderte	8	6 (24,0)	12	8 (32,0)	4	4 (16,0)	1,50 (0,48; 4,68) 0,485	1,66 (0,41;6,78) 0,484	0,08 (-0,14;0,30) 0,477

[a] Patient mit mindestens einem UE; [b]UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related“ UE)

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

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

Quelle: MYOMEX Tabelle 14.3.1.1, (Lupin Europe GmbH, 2018)

Eine Übersicht der therapiebedingten UEs ist in Tabelle 4-50 dargestellt.

Insgesamt wurden UEs häufiger bei Patienten berichtet, die Mexiletin erhielten (in der Mexiletin-Studiengruppe traten 40 UEs bei 15 Patienten [60,0 %] gegenüber 14 UEs bei 9 Patienten [36%] in der Placebo-Studiengruppe auf). Die Inzidenz medikationsbedingter UEs war in der Mexiletin-Behandlungsperiode höher als in der Placebo-Behandlungsperiode (44 % gegenüber 12 %). Der Schweregrad der meisten UEs war mild (35 / 54, 65 %) und mäßig (18 / 54, 33 %). Während der Studie traten weder SUE noch Todesfälle auf.

Insgesamt führte ein UE zum vorzeitigen Behandlungsabbruch und ein UE wurde als schwer eingestuft. Die Situation für das UE, das zum vorzeitigen Behandlungsabbruch führte, war folgende:

- Ein männlicher Patient mit MC im Alter von 30,5 Jahren erhielt Placebo während Behandlungsperiode 1, gefolgt von Mexiletin während Behandlungsperiode 2. Der Patient begann am 19.10.2012 mit der Einnahme von Mexiletin und erreichte die Dosierung von 600 mg / Tag. An Tag 10 litt der Patient an Tachykardie (SOC: Kardiale Störungen) und Angstzuständen. Das UE wurde als „schwer“ eingestuft und mit der Mexiletin-Gabe assoziiert. Die Behandlung wurde vorzeitig abgebrochen, sodass der Patient das Behandlungsschema der Behandlungsperiode 2 nicht mehr einhalten konnte. Das UE löste sich am selben Tag ohne Folgeerscheinungen auf. Der Patient brach am 30.10.2012 (Tag 12) die Studienteilnahme ab.

Die Situation für ein bedeutendes UE war Folgende:

- Eine Patientin mit MC im Alter von 37 Jahren erhielt Placebo während der Behandlungsperiode 1, gefolgt von Mexiletin während Behandlungsperiode 2. Die Patientin begann am 15.02.2012 mit der Mexiletinbehandlung gemäß Protokoll. An Tag 10 hatte die Patientin Kontrakturen der Rückenmuskeln. Die UEs (Sturz und Muskelkontraktur) wurden als mäßig eingestuft und waren mit höherer Wahrscheinlichkeit mit der Krankheit und nicht mit Mexiletin assoziiert. Die UEs lösten sich ohne Folgeerscheinungen am 04.03.2012 (d.h. an Tag 19) auf. Diese Patientin wurde aus der PP-Population ausgeschlossen, da ein „interkurrentes Ereignis, das die Muskelfunktion beeinträchtigen könnte“ ein Ausschlusskriterium der MYOMEX Studie war.

Tabelle 4-51: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für Sicherheit, klassifiziert nach SOC und Behandlungsperiode, aus RCT mit Mexiletin (MY-OMEX)

SOC	Mexiletin (N = 25)		Placebo (N = 25)		Effektmaße* (Effektschätzer [95 % KI], p-Wert)		
	Anzahl der Ereignisse	Patient[a] n (%)	Anzahl der Ereignisse	Patient[a] n (%)	RR	OR	RD
Gesamtstudienpopulation	**40**	**15 (60,0)**	**14**	**9 (36,0)**	**1,67 (0,90; 3,08)** **0,102**	**2,67 (0,85; 8,37)** **0,093**	**0,24 (-0,03; 0,51)** **0,080**
Blut- und Lymphsystemstörungen	0	0 (0,0)	1	1 (4,0)	0,33 (0,01;7,81) 0,495	0,14 (0,01; 6,82) 0,317	-0,04 (-0,14;0,06) 0,469
Kardiale Störungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)	3,00 (0,13; 70,30) 0,495	7,39 (0,15; 372,38) 0,317	0,04 (-0,06; 0,14) 0,469
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)	5,00 (0,25;99,16) 0,291	7,70 (0,47;126,75) 0,153	0,08 (-0,05; 0,21) 0,228
Augenstörungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)	3,00 (0,13;70,30) 0,495	7,39 (0,15; 372,39) 0,317	0,04 (-0,06; 0,14) 0,469
Funktionsstörung des Magen-Darm-Trakts	7	6 (24,0)	2	2 (8,0)	3,00 (0,67; 13,46) 0,152	3,63 (0,66; 20,12) 0,127	0,17 (-0,04; 0,36) 0,114
Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände	4	2 (8,0)	3	2 (8,0)	1,00 (0,15; 6,55) 1,000	1,00 (0,13; 7,72) 1,000	< 0,001 (-0,15;0,15) 1,000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6	5 (20,0)	3	3 (12,0)	1,67 (0,45; 6,24) 0,448	1,83 (0,39; 8,67) 0,445	0,08 (-0,12;0,28) 0,438
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)	5,00 (0,25; 99,16) 0,291	7,70 (0,47;126,75) 0,153	0,08 (-0,05; 0,21) 0,228
Muskel-, Skelett- und Bindegewebestörungen	3	3 (12,0)	0	0 (0,0)	7,00 (0,38;128,87) 0,190	8,05 (0,80;81,12) 0,077	0,12 (-0,02; 0,26) 0,110

Fortsetzung:

Nervensystemstörungen	5	3 (12,0)	3	3 (12,0)	1,00 (0,22; 4,49) 1,000	1,00 (0,18; 5,51) 1,000	< 0,001 (-0,18;0,18) 1,000
Psychiatrische Störungen	4	4 (16,0)	0	0 (0,0)	9,00 (0,51; 158,85)) 0,134	8,42 (1,11; 63,64) 0,039	0,16 (0,01; 0,32) 0,051
Reproduktions- und Bruststörungen	1	1 (4,0)	0 1	0 (0,0)	3,00 (0,13; 70,30) 0,495	7,39 (0,15; 372,39) 0,317	0,04 (-0,06;0,14) 0,469
Atemorgan-, Thorax- und Mediastinalstörungen	1	1 (4,0)	1	1 (4,0)	1,00 (0,07; 15,12) 1,000	1,00 (0,06; 16,93) 1,000	< 0,001 (-0,11;0,11) 1,000
Haut- und Subkutangewebestörungen	1	1 (4,0)		1 (4,0)	1,00 (0,07; 15,12) 1,000	1,00 (0,06; 16,93) 1,000	< 0,001 (-0,11;0,11) 1,000
Vaskuläre Störungen	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)	5,00 (0,25;99,16) 0,291	7,70 (0,47; 126,75) 0,153	0,08 (-0,05; 0,21 0,228

[a]Patient mit mindestens einem UE.

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges‘ g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018) Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.3.1.2, (Lupin Europe GmbH, 2018)

Alle nach SOC klassifizierten UEs je Behandlungsperiode sind in

Tabelle 4-51: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für Sicherheit, klassifiziert nach SOC und Behandlungsperiode, aus RCT mit Mexiletin (MY-OMEX)

SOC	**Mexiletin (N = 25)**		**Placebo (N = 25)**		**Effektmaße* (Effektschätzer [95 % KI], p-Wert)**		
	Anzahl der Ereignisse	**Patienten (%)**	**Anzahl der Ereignisse**	**Patienten (%)**	**RR**	**OR**	**RD**
Gesamtstudienpopulation	**40**	**15 (60,0)**	**14**	**9 (36,0)**	**1,67 (0,90; 3,08)** **0,102**	**2,67 (0,85; 8,37)** **0,093**	**0,24 (-0,03; 0,51)** **0,080**
Blut- und Lymphsystemstörungen	0	0 (0,0)	1	1 (4,0)	0,33 (0,01;7,81) 0,495	0,14 (0,01; 6,82) 0,317	-0,04 (-0,14;0,06) 0,469
Kardiale Störungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)	3,00 (0,13; 70,30) 0,495	7,39 (0,15; 372,38) 0,317	0,04 (-0,06; 0,14) 0,469
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)	5,00 (0,25;99,16) 0,291	7,70 (0,47;126,75) 0,153	0,08 (-0,05; 0,21) 0,228
Augenstörungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)	3,00 (0,13;70,30) 0,495	7,39 (0,15; 372,39) 0,317	0,04 (-0,06; 0,14) 0,469
Funktionsstörung des Magen-Darm-Trakts	7	6 (24,0)	2	2 (8,0)	3,00 (0,67; 13,46) 0,152	3,63 (0,66; 20,12) 0,127	0,17 (-0,04; 0,36) 0,114
Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände	4	2 (8,0)	3	2 (8,0)	1,00 (0,15; 6,55) 1,000	1,00 (0,13; 7,72) 1,000	< 0,001 (-0,15;0,15) 1,000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6	5 (20,0)	3	3 (12,0)	1,67 (0,45; 6,24) 0,448	1,83 (0,39; 8,67) 0,445	0,08 (-0,12;0,28) 0,438
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)	5,00 (0,25; 99,16) 0,291	7,70 (0,47;126,75) 0,153	0,08 (-0,05; 0,21) 0,228
Muskel-, Skelett- und Bindegewebestörungen	3	3 (12,0)	0	0 (0,0)	7,00 (0,38;128,87) 0,190	8,05 (0,80;81,12) 0,077	0,12 (-0,02; 0,26) 0,110

Fortsetzung:

Nervensystemstörungen	5	3 (12,0)	3	3 (12,0)	1,00 (0,22; 4,49)	1,00 (0,18; 5,51)	< 0,001 (-0,18;0,18)
					1,000	1,000	1,000
Psychiatrische Störungen	4	4 (16,0)	0	0 (0,0)	9,00 (0,51; 158,85))	8,42 (1,11; 63,64)	0,16 (0,01; 0,32)
					0,134	0,039	0,051
Reproduktions- und Brusstörungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)	3,00 (0,13; 70,30)	7,39 (0,15; 372,39)	0,04 (-0,06;0,14)
			1		0,495	0,317	0,469
Atemorgan-, Thorax- und Mediastinalstörungen	1	1 (4,0)		1 (4,0)	1,00 (0,07; 15,12) 1,000	1,00 (0,06; 16,93)	< 0,001 (-0,11;0,11)
			1			1,000	1,000
Haut- und Subkutangewebestörungen	1	1 (4,0)		1 (4,0)	1,00 (0,07; 15,12)	1,00 (0,06; 16,93)	< 0,001 (-0,11;0,11)
					1,000	1,000	1,000
Vaskuläre Störungen	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)	5,00 (0,25;99,16)	7,70 (0,47; 126,75)	0,08 (-0,05; 0,21
					0,291	0,153	0,228

[aPatient] mit mindestens einem UE.

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges‘ g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018) Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.3.1.2, (Lupin Europe GmbH, 2018)

dargestellt.

Insgesamt wurden häufiger UEs des Magen-Darm-Trakts berichtet (insgesamt 9 UE bei 8 Patienten, 24 % der Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe und 8 % der Patienten in der Placebo-Studiengruppe), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (insgesamt 9 Ereignisse bei 8 Patienten, 20 % der Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe und 12 % der Patienten in der Placebo-Studiengruppe), Nervensystemstörungen (insgesamt 8 Ereignisse bei 6 Patienten, 12 % der Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe und 12 % der Patienten in der Placebo-Studiengruppe) und allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände (insgesamt 7 Ereignisse bei 4 Patienten, 8 % der Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe und 8 % der Patienten in der Placebo-Studiengruppe).

Bei allen Patienten, die Mexiletin erhielten, traten UEs am häufigsten in den folgenden Bereichen auf: Magen-Darm-Trakt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, psychiatrische Störungen, Nervensystemstörungen Muskel-, Skelett- und Bindegewebestörungen (

Tabelle 4-51: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für Sicherheit, klassifiziert nach SOC und Behandlungsperiode, aus RCT mit Mexiletin (MY-OMEX)

SOC	**Mexiletin (N = 25)**		**Placebo (N = 25)**		**Effektmaße* (Effektschätzer [95 % KI], p-Wert)**		
	Anzahl der Ereignisse	**Patienten (%)**	**Anzahl der Ereignisse**	**Patienten (%)**	**RR**	**OR**	**RD**
Gesamtstudienpopulation	**40**	**15 (60,0)**	**14**	**9 (36,0)**	**1,67 (0,90; 3,08)** **0,102**	**2,67 (0,85; 8,37)** **0,093**	**0,24 (-0,03; 0,51)** **0,080**
Blut- und Lymphsystemstörungen	0	0 (0,0)	1	1 (4,0)	0,33 (0,01;7,81) 0,495	0,14 (0,01; 6,82) 0,317	-0,04 (-0,14;0,06) 0,469
Kardiale Störungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)	3,00 (0,13; 70,30) 0,495	7,39 (0,15; 372,38) 0,317	0,04 (-0,06; 0,14) 0,469
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)	5,00 (0,25;99,16) 0,291	7,70 (0,47;126,75) 0,153	0,08 (-0,05; 0,21) 0,228
Augenstörungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)	3,00 (0,13;70,30) 0,495	7,39 (0,15; 372,39) 0,317	0,04 (-0,06; 0,14) 0,469
Funktionsstörung des Magen-Darm-Trakts	7	6 (24,0)	2	2 (8,0)	3,00 (0,67; 13,46) 0,152	3,63 (0,66; 20,12) 0,127	0,17 (-0,04; 0,36) 0,114
Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände	4	2 (8,0)	3	2 (8,0)	1,00 (0,15; 6,55) 1,000	1,00 (0,13; 7,72) 1,000	< 0,001 (-0,15;0,15) 1,000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6	5 (20,0)	3	3 (12,0)	1,67 (0,45; 6,24) 0,448	1,83 (0,39; 8,67) 0,445	0,08 (-0,12;0,28) 0,438
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)	5,00 (0,25; 99,16) 0,291	7,70 (0,47;126,75) 0,153	0,08 (-0,05; 0,21) 0,228
Muskel-, Skelett- und Bindegewebestörungen	3	3 (12,0)	0	0 (0,0)	7,00 (0,38;128,87) 0,190	8,05 (0,80;81,12) 0,077	0,12 (-0,02; 0,26) 0,110

Fortsetzung:

Nervensystemstörungen	5	3 (12,0)	3	3 (12,0)	1,00 (0,22; 4,49) 1,000	1,00 (0,18; 5,51) 1,000	< 0,001 (-0,18;0,18) 1,000
Psychiatrische Störungen	4	4 (16,0)	0	0 (0,0)	9,00 (0,51; 158,85)) 0,134	8,42 (1,11; 63,64) 0,039	0,16 (0,01; 0,32) 0,051
Reproduktions- und Bruststörungen	1	1 (4,0)	0 1	0 (0,0)	3,00 (0,13; 70,30) 0,495	7,39 (0,15; 372,39) 0,317	0,04 (-0,06;0,14) 0,469
Atemorgan-, Thorax- und Mediastinalstörungen	1	1 (4,0)	1	1 (4,0)	1,00 (0,07; 15,12) 1,000	1,00 (0,06; 16,93) 1,000	< 0,001 (-0,11;0,11) 1,000
Haut- und Subkutangewebestörungen	1	1 (4,0)		1 (4,0)	1,00 (0,07; 15,12) 1,000	1,00 (0,06; 16,93) 1,000	< 0,001 (-0,11;0,11) 1,000
Vaskuläre Störungen	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)	5,00 (0,25;99,16) 0,291	7,70 (0,47; 126,75) 0,153	0,08 (-0,05; 0,21 0,228

[a]Patient mit mindestens einem UE.

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges‘ g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018) Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.3.1.2, (Lupin Europe GmbH, 2018)

). Bemerkenswerte Unterschiede zwischen den Behandlungsperioden mit Mexiletin und Placebo gab es im Bereich der Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts (24 % gegenüber 8 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (20 % gegenüber 12 %) und psychiatrische Störungen (16 % gegenüber 0 %). Diese Unterschiede in den genannten SOCs wurde nur bei PC-Patienten, aber nicht bei Patienten mit MC beobachtet.

Tabelle 4-52: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für häufigste UE (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden), klassifiziert nach SOC und PT, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)

SOC ***Preferred term***	**Mexiletin (N = 25)**		**Placebo (N = 25)**	
	Anzahl der Ereignisse	**Patient[a] n (%)**	**Anzahl der Ereignisse**	**Patient[a] n (%)**
Gesamtstudienpopulation	**40**	**15 (60,0)**	**14**	**9 (36,0)**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Schwindel	*2*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0,0)*
Funktionsstörungen des Magen- Darm- Trakts				
Oberbauchschmerzen	*2*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0,0)*
Übelkeit / Erbrechen	*3*	*2 (8,0)*	*1*	*1 (4,0)*
Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände				
Müdigkeit	*1*	*1 (4,0)*	*2*	*2 (8,0)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Schnupfen	*1*	*1 (4,0)*	*2*	*2 (8,0)*
Erkrankungen der oberen Atemwege	*2*	*2 (8,0)*	*1*	*1 (4,0)*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Stürze	*2*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0,0)*
Muskel-, Skelett- und Bindegewebestörungen				
Muskelkontrakturen	*2*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0,0)*
Psychiatrische Störungen				
Schlaflosigkeit	*3*	*3 (12,0)*	*0*	*0 (0,0)*

[a]Patient mit mindestens einem UE
Quelle: MYOMEX Tabelle 14.3.1.2

Die häufigsten UEs (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden) sind in Tabelle 4-52 dargestellt. Folgende PTs wurden von 2 Patienten in der Mexiletin-Behandlungsperiode, aber von keinem in der Placebo-Behandlungsperiode berichtet: Oberbauchschmerzen, Schwindel, Stürze, und Muskelkontrakturen. Der Schweregrad der meisten UEs war mild (35 / 54, 65 %) und mäßig (18 / 54, 33 %). Lediglich ein UE wurde als „schwer“ eingestuft: eine Tachykardie, die während der Mexiletinbehandlung bei einem 30,5 Jahre alten männlichen Patienten mit MC berichtet wurde. Der Patient brach im Anschluss die Studie ab.

Tabelle 4-53: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für medikationsbezogene UE, klassifiziert nach SOC und Behandlungsperiode, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)

SOC *Preferred term*	**Mexiletin (N = 25)**		**Placebo (N = 25)**	
	Anzahl der Ereignisse	**Patient[a] n (%)**	**Anzahl der Ereignisse**	**Patient[a] n (%)**
Gesamtstudienpopulation	**25**	**11 (44,0)**	**8**	**3 (12,0)**
Kardiale Störungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)
Augenstörungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)
Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts	6	5 (20,0)	2	2 (8,0)
Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände	4	2 (8,0)	3	2 (8,0)
Muskel-, Skelett- und Bindegewebestörungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)
Nervensystemstörungen	4	3 (12,0)	2	2 (8,0)
Psychiatrische Störungen	3	3 (12,0)	0	0 (0,0)
Atemorgan-, Thorax- und Mediastinalstörungen	0	0 (0,0)	1	1 (4,0)
Haut- und Subkutangewebestörungen	1	1 (4,0)	0	0 (0,0)
Vaskuläre Störungen	2	2 (8,0)	0	0 (0,0)

[a]Patient mit mindestens einem UE
Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.3.1.3

Alle nach SOC klassifizierten medikationsbezogenen UEs je Behandlungsperiode sind in Tabelle 4-53 dargestellt. Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts traten im Vergleich zu den übrigen SOCs am häufigsten auf (20,0 % in Mexiletin-Studiengruppe gegenüber 8,0 % in der Placebo-Studiengruppe).

Tabelle 4-54: Ergebnisse (Gesamtstudienpopulation) für häufigste medikationsbezogene UE (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden), dargestellt nach SOC und PT, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)

SOC *Preferred term*	**Mexiletin (N = 25)**		**Placebo (N = 25)**	
	Anzahl der Ereignisse	**Patient[a] n (%)**	**Anzahl der Ereig-nisse**	**Patient[a] n (%)**
Gesamtstudienpopulation	**25**	**11 (44,0)**	**8**	**3 (12,0)**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Schwindel	*2*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0,0)*
Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts				
Oberbauchschmerzen	*2*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0,0)*
Übelkeit / Erbrechen	*3*	*2 (8,0)*	*1*	*1 (4,0)*
Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände				
Müdigkeit	*1*	*1 (4,0)*	*2*	*2 (8,0)*
Psychiatrische Störungen				
Schlaflosigkeit	*3*	*3 (12,0)*	*0*	*0 (0,0)*

[a]Patient mit mindestens einem UE
Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.3.1.3

Eine Übersicht der nach SOC klassifizierten, häufigsten, arzneimittelbezogenen UEs (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden) je Behandlungsperiode sind in

Tabelle 4-54 dargestellt.

Die häufigsten arzneimittelbezogenen UEs wurden mit Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts (insgesamt 5 UE bei 4 Patienten [16,0 %] der Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe und 1 UE bei 1 Patienten [4,0 %] der Patienten in der Placebo-Studiengruppe), allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände (insgesamt 1 bzw. 2 UEs bei 2 bzw. 1 Patienten in der Mexiletin- bzw. Placebo-Studiengruppe [4,0 % bzw. 8,0 %]) und psychiatrische Störungen (insgesamt 3 UE bei 3 Patienten, 12,0 % der Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe gegenüber keinem UE in der Placebo-Studiengruppe) assoziiert. Die folgenden drei PTs wurden als arzneimittelbezogen eingestuft und von 2 Patienten in der Mexiletin-Behandlungsperiode, aber von keinem in der Placebo-Behandlungsperiode berichtet: Schwindel, Oberbauchschmerzen und Schlaflosigkeit.

Zusammenfassung der Daten zur Sicherheit:

In STATLAND 2012 waren die häufigsten UEs Funktionsstörungen im Magen-Darm-Trakt, die bei neun Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe und bei einem Patienten in der Placebo-Studiengruppe auftraten (Tabelle 4-49). Es wurden zwei kardiale UEs berichtet, die beide am Ende der vierten Behandlungswoche zufällig mittels Elektrokardiogramm (EKG) entdeckt wurden (in der Mexiletin-Studiengruppe hatte ein Patient Bradykardie, die sich im Follow-up-EKG auflöste, und ein Patient in der Placebo-Studiengruppe hatte eine ventrikuläre Extrasystole). In beiden Fällen bestand keine Notwendigkeit, die Studienmedikation zu unterbrechen. Es trat kein SUE auf, welches studienbedingt war.

In MYOMEX sind weder Todesfälle noch SUEs aufgetreten. Insgesamt wurden 54 UEs von 16 Patienten berichtet.

Insgesamt war die Inzidenz von UEs bei Patienten unter Mexiletin höher als bei Patienten unter Placebo. Mexiletin-bedingte UEs wurden häufiger bei folgenden SOCs berichtet: Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände, Nervensystemstörungen, und vaskuläre Störungen (jeweils 2 Patienten), Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts (4 Patienten) und psychiatrische Störungen (3 Patienten). Die häufigsten UEs ($\geq$ 2 Patienten), die während der Mexiletin-Behandlung auftraten und mit dieser assoziiert wurden, waren Oberbauchschmerzen (2 Patienten), Übelkeit / Erbrechen (2 Patienten), and Schlaflosigkeit (3 Patienten). Ein schwere UE, Tachykardie im Kontext von Angstzuständen, führte bei einem MC-Patienten zum Absetzen von Mexiletin.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Gemäß IQWIG Methodenpapier (Version 5.0) werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Mit einem Ereignis ist hier gemeint, dass dieses im Verlauf einer Beobachtung auftritt und zu Baseline noch nicht eingetreten ist (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017). Die Interpretation dieser Effektschätzer muss somit mit höchster Vorsicht erfolgen, da die Fallzahlen unter der vom IQWIG festgelegten Mindestanzahl von mindestens 10 Personen liegt.

Es wurden keine für den G-BA relevanten Interaktionstest durchgeführt. In der von Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) durchgeführten Studie wurde lediglich die Interaktion zwischen Diagnose und Behandlung untersucht.

Für STATLAND 2012 liegt die Volltextpublikation Statland et al. (2012a) vor. Tabelle 4-15 stellt die Charakterisierung der Subgruppen-Studienpopulationen bei Baseline der RCTs von STATLAND 2012 und MYOMEX dar. In folgenden zwei Tabellen werden die Baseline-Charakteristika auf Basis der Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Mutationen der Subgruppen-Studienpopulationen bei Baseline aus RCT mit Mexiletin (mITT Population) (MYOMEX)

Studie	**STATLAND 2012**		**MYOMEX[a]**	
Studiengruppe	**Mexiletin -Placebo**	**Placebo-Mexiletinh**	**Mexiletin -Placebo**	**Placebo-Mexiletin**
N	**29**	**30**	**12**	**13**
Mutation				
Chloridkanal (Myotonia congenita)	17 (58,6)	17 (56,7)	7 (58,3)[a]	6 (46,2)[a]
Natriumkanal (Paramyotonia congenita)	10 (34,5)	11 (36,7)	5 (41,7)[a]	7 (53,8)[a]
Nicht identifiziert	2 (6,9)	2 (6,7)	n/a[a]	n/a[a]

Die Daten werden als Anzahl (%) berichtet, sofern nicht anders angegeben.

[a] Es wurden ausschließlich Patienten mit genetisch eindeutig identifizierten Diagnosen von MC und PC eingeschlossen. Informationen zum genetischen Test wurden nicht berichtet.
Quellen: STATLAND 2012, MYOMEX

Die übliche Klassifizierung von nicht-dystrophen Myotonien umfasst Chloridkanalmyotonien, die auch Myotonia congenita (MC) genannt werden, und Natriumkanalmyotonien, zu denen die Paramyotonia congenita (PC) gehört. Alle haben eine gemeinsame Ätiologie: die Dysfunktion

des Ionenkanals. Klinisch lassen sich die nicht-dystrophen Myotonien in der Regel nach elektrophysiologischen Eigenschaften sowie beroffene Körperregionen, das Auftreten eines Aufwärme Effektes oder Verstärkung nach wiederholter Muskelaktivität, und Kältereiz unterscheiden. Das Vererbungsmuster sowie genetische Tests können schliesslich die Krankheit exakt zuordenen.

Chlorid- oder Natriumkanalkrankheiten wurden sowohl in STATLAND 2012 als auch in der MYOMEX Studie getrennt (als Subgruppen) dargestellt:

In STATLAND 2012 bzw. MYOMEX konnten 34 bzw. 13 Patienten einer Chlorid-Kanal-Mutationen / Myotonia congenita (57,6 % bzw. 52,0 % der Gesamtstudienpopulation) und 21 bzw. 12 Patienten einer Natrium-Kanal-Mutationen (35,6 % bzw. 48,0 % der Gesamtstudienpopulation) zugeordnet werden. Die Mutation von vier Patienten in STATLAND 2012 konnte nicht identifiziert werden, was im Gegensatz zu MYOMEX kein Einschlusskriterium darstellte (Einschlusskriterium: eindeutig identifizierte Diagnose von MC und PC) (Tabelle 4-55). Alle Patienten mit einer Natriumkanalmutation in der MYOMEX Studie hatten eine Paramyotonia congenita.

Tabelle 4-56: Charakterisierung der (Subgruppen-) Studienpopulationen bei Baseline aus RCT mit Mexiletin (mITT Population) (MYOMEX)

Mutation	**Chloridkanal (Myotonia congenita)**		**Natriumkanal (Paramyotonia congenita)**	
Studiengruppe	**Mexiletin-Placebo**	**Placebo-Mexiletin**	**Mexiletin-Placebo**	**Placebo-Mexiletin**
N	**7**	**6**	**5**	**7**
Geschlecht (n (%))				
männlich	6 (85,7)	5 (83,3)	2 (40,0)	4 (57,1)
weiblich	1 (14,3)	1 (16,7)	3 (60,0)	3 (42,9)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	44,83 (13,64)	34,91 (8,28)	46,45 (6,17)	45,64 (12,90)
Median	44,92	34,80	45,52	49,16
Körpergewicht (kg)				
Mittelwert (SD)	77,4 (15,3)	78,8 (21,6)	71,1 (13,8)	67,3 (12,3)
Median	76,0	74,0	71,0	66,0
Körpergröße (cm)				
Mittelwert (SD)	170,0 (11,1)	174,2 (9,4)	169,2 (7,2)	170,6 (13,0)
Median	167,0	177,0	170,0	166,0
BMI (kg/m^2)				
Mittelwert (SD)	26,56 (2,52)	25,77 (5,46)	24,66 (2,95)	23,21 (4,04)
Median	26,40	25,55	24,00	23,50
Vorbehandlung mit Mexiletin (n (%))				
ja	5 (71,4)	4 (66,7)	1 (20,0)	1 (14,3)
nein	2 (28,6)	2 (33,3(	4 (80,0)	6 (85,7)
Muskelsteifheit, berichtet über VAS (mm)				
Mittelwert (SD)	66,1 (24,7)	70,0 (20,6)	65,8 (20,5)	80,8 (13,7)
Median	73,0	74,0	67,0	83,5
CMS Score				

Klinischer Schweregrad[a]				
Mittelwert (SD)	51,93 (11,24)	55,17 (7,43)	57,60 (6,36)	51,79 (13,32)
Median	47,50	53,25	61,00	51,50
Patientenberichteter Invaliditätsgrad[b]				
Mittelwert (SD)	7,43 (2,88)	9,17 (2,64)	9,40 (2,61)	5,86 (1,86)
Median	7,00	8,50	8,00	6,00
Körperliche Funktionalität: „chair-test“				
Mittelwert (SD)	8,6 (4,4)	9,7 (2,8)	5,8 (2,6)	5,0 (1,4)
Median	7,0	9,0	5,0	5,0
InQoL-QoL Score[c]				
Mittelwert (SD)	41,27 (24,93)	46,12 (20,20)	58,68 (8,44)	47,63 (22,30)
Median	48,90	51,70	55,60	32,80

Die Daten werden als Anzahl (%) berichtet, sofern nicht anders angegeben.

Die Referenzbereiche für die verwendeten Skalen sind wie folgt: IVR-Tagebuch (0 = kein Symptom, 1 = minimal, 9 = am schlechtesten je erlebte (Statland et al., 2011)); SF-36 Physische und mentale Summenskala (eine lineare T-Score-Transformation auf einer Skala von 0-100 mit einem durchschnittlichen Punktwert von 50 basierend auf einer US-Standardbevölkerung, niedrigerer Punktwert = größerer Einfluss (Ware und Sherbourne, 1992)); INQoL-Punktwerte (Prozentsatz der maximalen nachteiligen Auswirkung, eine höhere Bewertung zeigt eine größere Auswirkung an, mit Ausnahme der Behandlungseffekte, hier weist eine höhere Bewertung auf die wahrgenommene Wirksamkeit hin (Vincent et al., 2007)); Die klinische Handöffnung und die Augenöffnung nahmen mit zunehmender Myotonie zu; es wird erwartet, dass die Bewertung der quantitativen Handgriffmyotonie mit zunehmender Myotonie zunimmt (Logigian et al., 2005).

[a] Der Min-max-Bereich für den klinischen Schweregrad entspricht 0-104, wobei 0 einer normalen Situation bei allen Items entspricht.

[b] Der Min-max-Bereich für den patientenberichteten Invaliditätsgrad entspricht 0-27, wobei 0 einer normalen Situation bei allen Items entspricht.

[c]Der Wert in MYOMEX entspricht dem aggregierten Wert der Hauptdomäne „Overall quality of life“.

Quellen: STATLAND 2012 (Statland et al., 2012a), MYOMEX (MYOMEX (CSR), 2017a)

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte zur Subgruppenanalyse mit Mexiletin

Studie	Mortalität	Morbidität							Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
		Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit	Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen	Patientenberichteter Schweregrad - Schwäche	Patientenberichteter Schweregrad - Müdigkeit	Körperliche Funktionalität: Handgriff-, und Augenschließ-Myotonie	Körperliche Funktionalität: Mobilität	Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie		
STATLAND 2012	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja
MYOMEX	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.2.1 Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen in der Gesamt- und Subgruppenstudienpopulation wurden keine Interaktionsanalysen durchgeführt.

STATLAND 2012:

Tabelle 4-58: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für Schweregrad der patientenberichteten Muskelsteifheit (berichtet mithilfe des IVR-Systems) aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)

	Effektschätzer* (95 % KI)			
Endpunkt / Studienpopulation	**Gesamt[a] (N = 59)**	**Chloridkanal-Mutation (N = 34)**	**Natriumkanal-Mutation (N = 21)**	**Nicht identifizierte Mutation (N = 4)**
IVR[b]				
Muskelsteifheit, Behandlungsperiode 1	- 1,69 (2,66;-0,72)	-1,67 (-2,73; -0,61)	-2,11 (-3,28; -0,93)	1,37 (-3,48; 6,22)
Muskelsteifheit, Behandlungsperiode 2	-3,67 (-4,66; -2,68)	-4,18 (-5,25; -3,12)	-2,67 (-3,84; -1,51)	-2,57 (-4,50; -0,63)

* Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant" Standardabweichung (SD).

[a] Effektschätzer basiert auf dem Modell, das man gemäß Behandlungsperiode und Mutation adjustierte.

[b] Es wurde ein Interaktionsterm für Behandlungsperiode 2 und Behandlung eingeschlossen, um die Effektschätzer getrennt nach Behandlungsperiode berichten zu können. Für den primären Endpunkt war der Wald-Test der Behandlungssequenz-Gruppenvariablen (Behandlungsgruppe) signifikant (Schätzer: 0,997; p = 0,04). Eine faire Darstellung der Ergebnisse soll einen Interaktionsterm für Behandlungsperiode 2 und Behandlung beinhalten, um die Schätzungen der Behandlungswirkung getrennt nach Behandlungsperiode darzustellen. Der Test bzgl. des „Carryover"-Effekts wurde als signifikant angesehen, wenn p > 0,10.

In STATLAND 2012 (Table 2) und dem eTable von STATLAND 2012 (Supplementary Online Content) werden abweichende „treatment effect estimate, overall" berichtet. Diese Unterschiede liegen darin begründet, dass in STATLAND 2012 ein random effects model, mixed model verwendet wurde, im eTable von STATLAND 2012 (Supplementary Online Content) hingegen das Modell für 2 Faktoren adjustiert wurde (Mutation class, Periode). (Statland et al., 2012b)

In Behandlungsperiode 1 hat der Schweregrad der Steifheit bei Patienten mit einer Natriumkanal-Mutation stärker abgenommen als bei Patienten mit einer Chloridkanal-Mutation (-2,11; 95% KI, -3,28;-0,93 gegenüber -1,67; 95 % KI: -2,73;-0,61). In Behandlungsperiode 2 verhielt es sich gegenteilig (Chloridkanal-Mutation: -4,18; 95 % KI: -5,25; -3,12 gegenüber Natriumkanal-Mutation: -2,67; 95 % KI: -3,84; -1,51).

MYOMEX:

Tabelle 4-59: Entwicklung der Werte zur patientenberichteten Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) vor Behandlungsbeginn (Tag 1 oder Tag 22) und bei Behandlungsende (Tag 18 oder Tag 39) (Subgruppenpopulation) (MYOMEX)

Instrument des Endpunkts	Mutation	Mexiletin (N = 25)		Placebo (N = 25)	
		Behandlungsbeginn	Behandlungsende	Behandlungsbeginn	Behandlungsende
VAS (mm) Mittelwert (SD) Median	MC[a]	66,1 (24,7) 73,0	29,2 (17,6) 25,0	70,0 (20,6) 74,0	62,7 (32,4) 69,0
	PC[b]	65,8 (20,5) 67,0	19,0 (20,8) 12,0	80,8 (13,7) 83,5	69,9 (32,4) 86,5
VAS (mm): absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn (Tag 1 oder Tag 22) Mittelwert (SD) Median	MC	n/a	-36,9 (30,2) -32,0[c]	n/a	-7,3 (23,7) 2,0
	PC	n/a	-46,8 (25,1) -50,0	n/a	-10,8 (36,9) 1,0
VAS (mm): relative Veränderung (%) gegenüber Behandlungsbeginn (Tag 1 oder Tag 22) Mittelwert (SD) Median	MC	n/a	-31,3 (107,1) -67,8	n/a	-13,2 (40,1) 2,5
	PC	n/a	-72,3 (30,0) -81,3	n/a	-9,9 (43,3) 1,1

Tag 1 entspricht dem Behandlungsbeginn von Behandlungsperiode 1, Tag 18 dem Ende von Behandlungsperiode 1, Tag 22 dem Beginn der Behandlungsperiode 2 und Tag 39 dem Ende von Behandlungsperiode 2.

[a] N = 13; [b] N = 12;

[c] Patient 0110704MC (Patient mit MC) wies einen hohen Muskelsteifheits-Wert verglichen zum Ausgangswert auf, was den Durchschnittswert erhöhte.

Quellen: MYOMEX Tabellen 14.2.1.1.B, Listing 16.2.16. (MYOMEX (CSR), 2017a)

Die Werte zur Muskelsteifheit sind vor Behandlungsbeginn (Tag 1 oder Tag 39) und bei der letzten Studienuntersuchung (Tag 18 oder Tag 39) in Tabelle 4-59 zusammengefasst. Für MC- bzw. PC-Patienten unter einer Mexiletinbehandlung sank der mediane Wert zur Muskelsteifheit von 73 bzw. 67 zu Behandlungsbeginn auf 25 bzw. 12 bei Behandlungsende, während sich die Werte für MC-Patienten mit Placebo nur minimal änderten (Median: 74 zu Behandlungsbeginn gegenüber 69 bei Behandlungsende) und bei PC-Patienten mit Placebo sogar eine Verschlechterung beobachtet werden konnte (Median: 83,5 zu Behandlungsbeginn gegenüber 86,5 bei Behandlungsende). Bei MC- bzw. PC-Patienten mit Mexiletin entspricht die Verbesserung einer medianen Veränderung von -67,8 % bzw. -81,3 % des Wertes der Muskelsteifheit im Vergleich

zum Ausgangswert für Patienten unter Mexiletin (gegenüber einer Medianänderung von +2,5 % bzw. +1,1 % für Placebo).

Tabelle 4-60: Anzahl an Patienten mit einem VAS ≥ 50 mm zu Behandlungsbeginn und einer absoluten VAS-Veränderung ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn (Subgruppenpopulation) (MYOMEX)

Messzeitpunkt	**Mutation**	**Patienten mit VAS Score ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn**		**Patienten mit absoluter Veränderung [N (%)] des VAS Scores ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn**	
		Mexiletin N = 25	**Placebo N = 25**	**Mexiletin N = 25**	**Placebo N = 25**
Tag 4 N (%)	MC[a]	9[c]	10	2 (22,2)	0 (0)
	PC[b]	11	12	3 (27,3)	1 (8,3)
Tag 7 N (%)	MC	9	10	3 (33,3)	0 (0)
	PC	11	12	4 (36,4)	1 (8,3)
Tag 18 N (%)	MC	10	10	5 (50,0)	1 (10,0)
	PC	11	12	7 (63,6)	2 (16,7)

[a] N = 13; [b] N = 12;

[c] Patient 0410106GM (Patient mit MC) hat an den Tagen 4 und 7 nach Mexiletinbehandlung keine VAS-Daten berichtet.

Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.2.1.1.B.

Die Anzahl an MC- und PC-Patienten mit einem VAS ≥ 50 mm zu Behandlungsbeginn und mit einer absoluten VAS-Änderung ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn, gemessen an den Tagen 4, 7 und 18, sind in Tabelle 4-65 dargestellt. Der Prozentsatz der MC-Patienten mit einer absoluten VAS-Änderung ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn war zu jedem Messzeitpunkt bei Mexiletin-Patienten größer als bei Placebo-Patienten. So hat sich der VAS Score bei 50,0 % der MC-Patienten mit Mexiletin und 10,0 % der Placebo-Patienten absolut gesehen um ≥ 50 mm gegenüber Behandlungsbeginn, gemessen am Tag 18, geändert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.2 Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die

Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

STATLAND 2012:

Tabelle 4-61: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)

	Effektschätzer* (95 % KI)			
Endpunkt / Studienpopulation	**Gesamt[a] (N = 59)**	**Chloridkanal-Mutation (N = 34)**	**Natriumkanal-Mutation (N = 21)**	**Nicht identifizierte Mutation (N = 4)**
IVR				
Schmerzen, gesamt	-1,63 (-1,99; -1,26)	-1,55 (-2,04; -1,06)	-1,91 (-2,48; -1,34)	0,05 (-1,64; 1,74)
Schwäche, gesamt	-1,26 (-1,67; -0,86)	-1,10 (-1,65; -0,55)	-1,44 (-2,08; -0,80)	-1,63 (-3,46; 0,20)
Müdigkeit, gesamt	-0,916 (-1,30; -0,53)	-1,21 (-1,70; -0,71)	-0,50 (-1,12; 0,13)	-0,32 (-2,92; 2,29)

* Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant" Standardabweichung (SD).

[a] Effektschätzer basiert auf dem Modell, das man gemäß Behandlungsperiode und Mutation adjustierte.

In STATLAND 2012 (Table 2) und dem eTable von STATLAND 2012 (Supplementary Online Content) werden abweichende „treatment effect estimate, overall" berichtet. Diese Unterschiede liegen darin begründet, dass in STATLAND 2012 ein random effects model, mixed model verwendet wurde, im eTable von STATLAND 2012 (Supplementary Online Content) hingegen das Modell für zwei Faktoren adjustiert wurde (Mutation class, Periode). (Statland et al., 2012b)

Die Differenz des Behandlungseffekts von Mexiletin war für die Endpunkte Schmerzen und Schwäche bei MC-Patienten größer als bei PC-Patienten (Schmerzen: -1,55, 95 % KI: -2,04; -1,06 bzw. -1,91, 95 % KI; -2,48; -1,34; Schwäche: -1,10, 95 % KI: -1,65; - 0,55 bzw. -1,44, 95 % KI: -2,08; -0,80). Dahingegen war die Differenz des Behandlungseffekts für den Endpunkt Müdigkeit bei PC-Patienten größer als bei MC-Patienten (-0,50, 95 % KI: - 0,12;0,13 bzw. -1,21, 95 % KI: -1,70; -0,71).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.2.3 Körperliche Funktionalität: Handgriff- und Augenschließ-Myotonie

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Dieser Endpunkt wurde in MYOMEX nicht berichtet.

STATLAND 2012:

Tabelle 4-62: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für Handgriff- und Augenschließ-Myotonie aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)

	Effektschätzer* (95 % KI)			
Endpunkt / Studienpopulation	**Gesamt[a] (N = 59)**	**Chloridkanal-Mutation (N = 34)**	**Natriumkanal-Mutation (N = 21)**	**Nicht identifizierte Mutation (N = 4)**
Klinische Beurteilung, gesamt, Sekunden				
Augenschließen[b]	-0,80 (-1,15; -0,44)	-0,75 (-1,22; -0,29)	-0,86 (-1,45; -0,26)	-1,04 (-3,48; 1,41)
Handgriff[b]	-0,85 (-1,28; -0,42)	-1,24 (-1,77; -0,71)	-0,36 (-1,03; 0,32)	1,06 (-1,61; 3,73)

* Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant" Standardabweichung (SD).

[a] Effektschätzer basiert auf dem Modell, das man gemäß Behandlungsperiode und Mutation adjustierte.

[b] Schätzer basieren auf der Skala log*(t + 0,1).

In STATLAND 2012 (Table 2) und dem eTable von STATLAND 2012 (Supplementary Online Content) werden abweichende „treatment effect estimate, overall" berichtet. Diese Unterschiede liegen darin begründet, dass in STATLAND 2012 ein random effects model, mixed model verwendet wurde, im eTable von STATLAND 2012 (Supplementary Online Content) hingegen das Modell für zwei Faktoren adjustiert wurde (Mutation class, Periode). (Statland et al., 2012b)

Die numerische Abnahme des QMA war bei Patienten mit Chloridkanal-Mutationen stärker ausgeprägt als bei Patienten mit Natriumkanal-Mutationen (-1,24 Sekunden; 95 % KI: -1,77; - 0,71 Sekunden gegenüber -0,36 Sekunden; 95 % KI: -1,03; 0,32 Sekunden).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.4 Körperliche Funktionalität: Mobilität

Dieser Endpunkt wurde in STATLAND 2012 nicht berichtet.

MYOMEX:

Tabelle 4-63: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für Mobilität aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX)

Endpunkt	Studien-population	Absolute Werte bei Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)			Absolute Veränderungen gegenüber Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)	
		Mexiletin[a]	Placebo[b]	Gesamt[c]	Mexiletin (N[c])	Placebo (N[c])
"chair-test"	MC	8,6 (4,4)	9,7 (2,8)	9,1 (3,7)	-3,4 (3,3)	0,5 (1,9)
		7,0	9,0	9,0	-3,0	0,0
	PC	5,8 (2,6)	5,0 (1,4)	5,3 (1,9)	-0,8 (1,5)	0,0 (1,3)
		5,0	5,0	5,0	0,0	0,0

Die Werte zu „Studienende" wurden an den Tagen 18 und 39 gemessen.
[a] - MexiletinPlacebo, N = 12;
[b] Placebo-Mexiletin, N = 13,
[c] N = 25.
Quelle: MYOMEX Tabellen 14.1.2.4.A, 14.2.2.13.B, (Lupin Europe GmbH, 2018)

Die mediane Zeit, aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen betrug 6,0 Sekunden nach Placebo-Gabe und 5,0 Sekunden nach Mexiletin-Gabe. Bei Patienten mit MC war die gemessene Zeitspanne größer verglichen mit PC-Patienten (Mexiletin-Gabe: MC- bzw. PC-Patienten: 6,0 Sekunden gegenüber 5,0 Sekunden; Placebo-Gabe: MC- bzw PC-Patienten: 9,0 Sekunden gegenüber 6,0 Sekunden).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.5 Klinische Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Dieser Endpunkt wurde in STATLAND 2012 nicht berichtet.

Myomex:

Tabelle 4-64: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für Schwere- und Invaliditätsgrad der Myotonie aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX)

Endpunkt	Studienpopulation	Absolute Werte bei Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)			Absolute Werte bei Behandlungsende (Mittelwert (SD), Median)		Relative Veränderungen gegenüber Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)	
		Mexiletin (N[c])	Placebo (N[d])	Gesamt (N[e])	Mexiletin (N[e])	Placebo (N[e])	Mexiletin (N[e])	Placebo (N[e])
Klinischer Schweregrad[a]	MC	51,93 (11,24) 47,50	55,17 (7,43) 53,25	53,42 (9,43) 51,50	31,00 (16,19) 32,00	46,04 (26,08) 54,00	-42,72 (28,14) -43,90	-16,37 (48,05) 0,00
	PC	57,60 (6,36) 61,00	51,79 (13,32) 51,50	54,21 (10,97) 57,50	16,50 (15,27) 12,50	49,38 (20,76) 59,00	-70,82 (23,84) -73,80	-9,74 (31,75) 2,90
Patientenberichteter Invaliditätsgrad[b]	MC	7,43 (2,88) 7,00	9,17 (2,64) 8,50	8,23 (2,80) 7,00	3,85 (2,54) 3,00	7,54 (4,45) 8,00	-52,29 (27,49) -50,00	-11,25 (47,85) 0,00
	PC	9,40 (2,61) 8,00	5,86 (1,86) 6,00	7,33 (2,77) 7,50	1,50 (2,11) 0,50	6,50 (3,15) 7,50	-76,35 (36,18) -94,45	-3,82 (54,55) -5,55

Die Werte zu „Studienende“ wurden an den Tagen 18 und 39 gemessen.

[a] Die Spanne der Punktwerte liegt zwischen 0-104, wobei 0 einer normalen Situation in allen bewerteten Items entspricht.

[b] Die Spanne der Punktwerte liegt zwischen 0-27, wobei 0 einer normalen Situation in allen bewerteten Items entspricht.

[c] MC-Population: Mexiletin-Placebo, N = 7; PC-Population: Mexiletin-Placebo, N = 5; [d] MC-Population: Placebo-Mexiletin, N = 6; PC-Population: Placebo-Mexiletin, N = 7; [e] MC-Population: N = 13; PC-Population: N = 12.

Quelle: MYOMEX Tabellen 14.1.2.6, 14.1.2.8, 14.2.2.15 und 14.2.2.17

Die in Tabelle 4-64 dargestellten Werte des klinischen Schweregrads und patientenberichteter Invaliditätsgrads waren in beiden Subpopulationen vor Behandlungsbeginn ähnlich. Bei den Werten des klinischen Schweregrads (0,0 % bzw. +2,9 %) zeigten MC- bzw. PC-Patienten keine mediane relative Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn. Unter MC- bzw. PC-Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, verbesserte sich der Wert des klinischen Schweregrads im Median relativ gegenüber Behandlungsbeginn um -43,9 % bzw. 73,8 %. Für den patientenberichteten Invaliditätsgrad konnte Ähnliches beobachtet werden: Für MC-bzw. PC-Patienten mit Placebo-Behandlung lag die mediane relative Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn bei 0,0 % bis -5,55 %. Im Gegensatz dazu verbesserte sich der patientenberichtete Invaliditätsgrad bei MC- bzw. PC-Patienten unter Mexiletin im Median um 50,0 % bis 94,45 %.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

STATLAND 2012:

Tabelle 4-65: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet mit Hilfe des SF-36 aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)

	Effektschätzer* (95 % KI)			
Endpunkt / Studienpopulation	**Gesamt[a] (N = 59)**	**Chloridkanal-Mutation (N = 34)**	**Natriumkanal-Mutation (N = 21)**	**Nicht identifizierte Mutation (N = 4)**
SF-36				
Körperliche Summenskala, gesamt	5,57 (3,41;7,72)	6,05 (3,34;8,75)	5,47 (2,02;8,92)	-6,83 (-21,4;7,7)
Psychische Summenskala, gesamt	4,91 (2,30;7,53)	5,85 (2,53;9,18)	3,88 (-0,35;8,12)	-3,92 (-21,5;13,7)
* Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant“ Standardabweichung (SD).				

[a] Effektschätzer basiert auf dem Modell inklusive Adjustierung für die Behandlungsperiode und Mutation.

In STATLAND 2012 (Table 2) und dem eTable von STATLAND 2012 (Supplementary Online Content) werden abweichende „treatment effect estimate, overall" berichtet. Diese Unterschiede liegen darin begründet, dass in STATLAND 2012 ein random effects model, mixed model verwendet wurde, im eTable von STATLAND 2012 (Supplementary Online Content) hingegen das Modell für zwei Faktoren adjustiert wurde (Mutation class, Periode). (Statland et al., 2012b)

Die Differenz des Behandlungseffekts von Mexiletin war für beide Hauptdomänen des SF-36 bei MC-Patienten größer als bei PC-Patienten (Körperliche Summenskala: 6,05, 95 % KI: 3,34 - 8,75 gegenüber 5,47, 95 % KI: 2,02 - 8,92; Psychische Summenskala: 5,85, 95 % KI: 2,53 - 9,18 gegenüber 3,88, 95 % KI: -0,35 - 8,12).

Tabelle 4-66: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet mit Hilfe des INQoL-Scores aus RCT mit Mexiletin[a] (STATLAND 2012)

	Effektschätzer* (95 % KI)			
Endpunkt / Studienpopulation	**Gesamt[a] (N = 59)**	**Chloridkanal-Mutation (N = 34)**	**Natriumkanal-Mutation (N = 21)**	**Nicht identifizierte Mutation (N = 4)**
INQoL-QoL				
- Allgemeine Lebensqualität, gesamt	-2,69 (-4,09; -1,29)	-3,11 (-4,89; -1,34)	-2,28 (-4,55; -0,01)	n/a

* Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant" Standardabweichung (SD).

[a] Effektschätzer basiert auf dem Modell, das man gemäß Behandlungsperiode und Mutation adjustierte.

In STATLAND 2012 (Table 2) und dem eTable von STATLAND 2012 (Supplementary Online Content) werden abweichende „treatment effect estimate, overall" berichtet. Diese Unterschiede liegen darin begründet, dass in STATLAND 2012 ein random effects model, mixed model verwendet wurde, im eTable von STATLAND 2012 (Supplementary Online Content) hingegen das Modell für zwei Faktoren adjustiert wurde (Mutation class, Periode). (Statland et al., 2012b)

MYOMEX:

Tabelle 4-67: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des INQoL-Scores aus RCT mit Mexiletin[a] (MYOMEX)

		Absolute Werte bei Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)			Absolute Werte bei Behandlungsende (Mittelwert (SD), Median)		Relative Veränderungen gegenüber Behandlungsbeginn (Mittelwert (SD), Median)	
Endpunkt (Hauptdomäne)	**Studienpopulation**	**Mexiletin (N[c])**	**Placebo (N[d])**	**Total (N[e])**	**Mexiletin (N[e])**	**Placebo (N[e])**	**Mexiletin (N[e])**	**Placebo (N[e])**
INQoL-QoL - Symptome								
Schwäche, gesamt	MC	61,66 (24,65) 68,42	62,27 (32,17) 68,40	61,94 (27,11) 68,40	35,64 (24,13) 31,60	62,75 (32,12) 68,40	-25,94 (89,27) -53,80	9,32 (57,74) 0,00
	PC	62,10 (37,84) 68,40	66,90 (22,06) 63,20	64,90 (28,15) 65,80	25,00 (24,27) 21,10	60,53 (26,12) 65,80	-59,84 (40,73) -61,50	-9,33 (39,63) -10,00
Muskelblockade, gesamt	MC	72,17 (16,83) 68,42	57,02 (33,36) 63,15	65,18 (25,83) 68,40	37,25 (21,30) 31,60	63,15 (38,13) 78,90	-44,92 (32,98) -48,10	-18,43 (50,4) -3,12
	PC	68,42 (20,74) 68,40	76,67 (19,17) 84,20	73,23 (19,36) 81,55	23,26 (17,01) 21,10	69,30 (21,61) 81,55	-67,02 (22,57) -72,85	-1,49 (29,58) 0,00
Schmerz, gesamt	MC	27,81 (29,56) 21,05	41,22 (34,65) 47,35	34,00 (31,39) 42,10	16,20 (27,97) 0,00	41,30 (34,50) 52,60	-63,75 (50,12) -100,0	3,95 (48,05) 19,65
	PC	52,62 (9,88) 52,60	36,84 (41,55) 15,79	43,42 (32,30) 52,60	9,22 (15,90) 0,00	51,74 (34,67) 63,15	-82,77 (23,39) -100,00	17,64 (62,08) 10,00
Müdigkeit, gesamt	MC	60,14 (20,79) 73,68	57,00 (32,16) 57,90	58,69 (25,49) 57,90	33,60 (35,27) 26,30	61,95 (34,25) 68,40	-43,58 (51,95) -43,20	2,47 (52,97) 13,30
	PC	64,20 (13,11) 63,20	38,34 (47,92) 0,00	49,12 (38,63) 57,90	13,17 (20,02) 0,00	49,11 (38,29) 68,40	-75,50 (24,21) -75,95	3,29 (27,59) 2,59

- Leben								
Aktivität, gesamt	MC	54,09 (28,55) 52,80	59,57 (20,24) 61,55	56,62 (24,21) 52,80	35,62 (26,23) 23,10	59,55 (28,50) 66,70	-28,05 (53,42) -45,50	16,06 (93,76) 0,00
	PC	67,58 (3,41) 69,40	64,54 (15,26) 72,20	65,81 (11,56) 69,40	19,99 (18,81) 14,35	61,95 (21,04) 68,05	-71,07 (23,96) -78,30	-6,90 (25,47) 0,00
Unabhängigkeit, gesamt	MC	21,44 (27,62) 11,10	34,27 (23,45) 36,15	33,23 (24,02) 36,15	20,52 (26,29) 11,10	29,06 (21,56) 33,30	34,96 (234,29) -21,10	83,71 (215,65) 0,00
	PC	47,22 (13,03) 52,80	36,91 (24,92) 30,60	41,21 (20,70) 44,44	11,58 (12,73) 5,60	40,27 (23,73) 44,45	-70,38 (41,58) -87,45	4,63 (45,75) 0,00
Soziale Beziehungen, gesamt	MC	23,41 (22,85) 16,70	25,17 (26,39) 19,45	24,22 (23,50) 16,70	20,16 (22,72) 11,10	31,19 (27,50) 29,60	-5,02 (87,15) -27,80	42,62 (71,02) 33,30
	PC	51,08 (13,25) 48,10	29,37 (26,31) 18,50	38,42 (23,80) 40,25	13,97 (10,84) 13,90	40,35 (27,94) 42,10	-62,56 (28,20) -59,70	2,20 (52,26) 6,10
Emotionen, gesamt	MC	48,03 (31,38) 33,30	45,38 (21,26) 45,85	46,81 (26,13) 38,90	26,72 (23,42) 16,70	46,38 (25,72) 52,80	-40,10 (39,86) -50,00	23,52 (99,59) 16,70
	PC	67,22 (12,93) 63,90	48,80 (31,13) 44,44	56,47 (26,07) 61,10	18,05 (12,56) 20,80	53,94 (30,92) 59,70	-62,25 (29,96) -69,60	-9,69 (36,28) 0,00
Körperbild, gesamt	MC	54,77 (38,87) 66,67	43,97 (16,61) 41,65	49,78 (30,03) 47,20	34,82 (26,02) 25,00	48,29 (27,58) 50,00	6,79 (109,55) -28,40	36,56 (110,39) -1,25
	PC	41,66 (12,41) 38,90	61,91 (23,27) 55,56	53,48 (21,45) 51,40	19,45 (15,97) 16,70	52,31 (25,95) 51,40	-55,25 (47,27) -64,10	12,78 (71,13) -1,65
-Allgemeine Lebensqualität[b]	MC	41,27 (24,93) 48,90	46,12 (20,20) 51,70	43,29 (22,22) 49,45	31,02 (25,73) 23,30	45,87 (22,44) 47,80	-24,36 (50,11) -35,60	10,83 (71,11) -4,40
	PC	58,68 (8,44) 55,60	47,63 (22,30) 32,80	52,23 (18,15) 54,20	22,82 (15,94) 22,75	54,36 (23,16) 59,45	-53,51 (36,69) -57,95	2,58 (24,98) 5,05

Behandlungseffekte								
Wahrgenommener Behandlungseffekt, gesamt	MC	15,49 (27,41) 0,00	15,28 (17,82) 12,50	15,39 (22,54) 0,00	42,95 (44,72) 58,30	27,57 (32,16) 25,00	37,32 (98,71) 20,00	-36,66 (41,50) -33,30
	PC	13,34 (17,30) 8,30	10,71 (16,45) 0,00	11,81 (16,07) 4,15	51,40 (33,12) 66,70	24,24 (22,21) 20,85	164,53 (194,73) 166,70	-8,09 (93,58) -33,30
Erwarteter Behandlungseffekt, gesamt	MC	20,23 (35,29) 0,00	16,67 (25,25) 8,35	18,58 (29,87) 0,00	35,25 (53,81) 50,00	28,85 (33,96) 16,70	-8,22 (147,66) -37,15	-47,27 (53,74) -54,30
	PC	20,00 (24,02) 8,30	17,86 (31,70) 0,00	18,75 (27,55) 4,15	52,39 (31,35) 62,50	36,12 (29,38) 29,15	-136,03 (232,60) 33,30	76,03 (193,59) -11,10

Die Werte zu „Studienende“ wurden an den Tagen 18 und 39 gemessen.

[a] Die Konfidenzintervalle (KI) für die vorhergesagten Mittelwerte der Behandlungseffekte waren simulierte KIs basierend auf einer Bootstrap Methodik. Alle Effektschätzer und KI wurden aus der Variablen „Mexiletin-Behandlung“ des sog. fitted mixed model extrahiert. Die Effektstärke ergab sich aus dem Schätzer für den Behandlungseffekt dividiert durch die „within-participant“ Standardabweichung (SD). Der p-Wert gab das Signifikanzniveau des Wald-Tests an, der mit dem Mexiletin-Effekt aus dem additiven Modell assoziiert war, wenn kein carry-over Effekt nachgewiesen wurde.

[b] Die Hauptdomäne „Allgemeine Lebensqualität“ ist eine Aggregation der fünf Subdomänen der Hauptdomäne „Leben“; [c] Mexiletin-Placebo, N = 7; [d] Placebo-Mexiletin, N = 6, [e] N = 13.

Quelle: MYOMEX; Tabellen 14.1.2.9A und 14.2.2.23A

Die Medianwerte der in Tabelle 4-67 dargestellten Symptome (Schwäche, Muskelblockade) lagen vor der Behandlung über 50 (bezogen auf eine 7-Punkte-Likert-Skala; Rohdaten werden für jede Subdomäne in eine Punktzahl von 0-100 konvertiert). Die Medianwerte der Symptome Schmerz und Müdigkeit lagen vor der Behandlung über 34, wobei der höchste (d. h. schlechtere) Medianwert in beiden Subpopulationen für Ermüdungssymptome angegeben wurde (Medianwert für MC- bzw. PC-Patienten: 57,90). Die mediane relative Veränderung dieser vier Symptomkategorien gegenüber dem Ausgangswert blieb nach Verabreichung des Placebos relativ stabil (variierte in MC- bzw. PC-Patienten zwischen -3,12 % und +19,65 % bzw. -10,0 % und +10,0 %), nahm jedoch nach Verabreichung von Mexiletin ab (variierte in MC- bzw. PC-Patienten zwischen -100,0 % und -43,2 % bzw. -100,0 % und -61,5 %). Für die Hauptdomäne „Leben“, die in 5 Subdomänen (Aktivitäten, soziale Beziehungen, Unabhängigkeit, Emotionen, Körperbild) untergliedert ist, war die mediane relative Veränderung für jede Subdomäne nach der Verabreichung von Placebo gegenüber dem Ausgangswert bei MC- bzw. PC-Patienten -1,25 % bis 33,30 % bzw. -1,65 % bis 6,10 % bzw. und nahm nach der Verabreichung von Mexiletin um 28,4 % bis 50,0 % bzw. 59,70 % bis 87,45 % ab. Die mediane allgemeine Lebensqualität vor der Behandlung wurde in MC- bzw. PC-Patienten mit insgesamt 49,45 bzw. 54,20 bewertet (Hauptdomäne „allgemeine Lebensqualität“, die eine Aggregation aller fünf Subdomänen der Hauptdomäne „Leben“ darstellt). Bei MC- bzw. PC-Patienten mit Mexiletin war die mediane relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zur Placebo-Behandlung wesentlich größer (-35,6 % gegenüber -4,40 % bzw. -57,95 % gegenüber +5,05 %).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.7 Sicherheit

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Die einzige Quelle zu STATLAND 2012, die Volltextpublikation, stellte keine Daten zur Sicherheit der Subgruppenpopulationen bereit.

MYOMEX:

Tabelle 4-68: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)

Typ des UE	Studienpo-pulation	Mexiletin (N = 25)		Placebo (N = 25)		Total (N = 25)	
		Anzahl der Ereig-nisse	Patient[a] n (%)	Anzahl der Ereig-nisse	Patient[a] n (%)	Anzahl der Ereig-nisse	Patient[a] n (%)
UE jeglicher Art	MC	16	6 (24,0)	9	4 (16,0)	25	6 (24,0)
	PC	24	9 (36,0)	5	5 (20,0)	29	10 (40,0)
Medikationsbezogenes UE[b]	MC	13	4 (16,0)	8	3 (12,0)	21	5 (20,0)
	PC	12	7 (28,0)	0	0 (0)	12	7 (28,0)
Schweres UE	MC	1	1 (4,0)	0	0 (0)	1	1 (4,0)
	PC	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
SUE	MC	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
	PC	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)
UE, welches eine Begleit-medikation erforderte	MC	3	2 (8,0)	1	1 (4,0)	4	3 (12,0)
	PC	5	4 (16,0)	3	3 (12,0)	8	5 (20,0)

[a] Patient mit mindestens einem UE; [b]UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related“ UE)
Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.3.1.1

Eine Übersicht der therapiebedingten UEs ist in Tabelle 4-68 dargestellt.

Insgesamt wurden UEs häufiger bei Patienten berichtet, die Mexiletin erhielten (bei MC- bzw. PC-Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe traten 16 bzw. 24 UEs bei 6 bzw. 9 Patienten [24,0 % bzw. 36,0 %] gegenüber 9 bzw. 5 UEs bei 4 bzw. 5 Patienten [16,0 % bzw. 20,0 %] in der Placebo-Studiengruppe auf). Die höchste Inzidenz wurde somit bei Patienten mit PC beobachtet (24 Ereignisse, die von 9 [36,0 %], versus 16 Ereignisse, die von 6 [24,0 %] Patienten mit MC berichtet wurden, die alle mit Mexiletin behandelt wurden). Die Inzidenz medikationsbedingter UEs war in beiden Subpopulationen in der Mexiletin-Behandlungsperiode höher als in der Placebo-Behandlungsperiode (MC-Patienten: 16,0 % gegenüber 12,0; PC-Patienten: 28,0 % gegenüber 0 %). Während der Studie traten weder SUE noch Todesfälle auf.

In der MC-Subpopulation führte ein UE zum vorzeitigen Behandlungsabbruch und ein UE wurde als schwer eingestuft. Die Situation für das UE, das zum vorzeitigen Behandlungsabbruch führte, war folgende:

- Ein männlicher Patient mit MC im Alter von 30,5 Jahren erhielt Placebo während Behandlungsperiode 1, gefolgt von Mexiletin
- während Behandlungsperiode 2. Der Patient begann am 19.10.2012 mit der Einnahme von Mexiletin und erreichte die Dosierung von 600 mg / Tag. An Tag 10 litt der Patient an Tachykardie (SOC: Kardiale Störungen) und Angstzuständen. Das UE wurde als „schwer“ eingestuft und mit der Mexiletin-Gabe assoziiert. Die Behandlung wurde vorzeitig abgebrochen, sodass der Patient das Behandlungsschema der Behandlungsperiode 2 nicht mehr einhalten konnte. Das UE löste sich am selben Tag ohne Folgeerscheinungen auf. Der Patient brach am 30.10.2012 (Tag 12) die Studienteilnahme ab.

Die Situation für das schwere UE war wie folgt:

- Eine Patientin mit MC im Alter von 37 Jahren erhielt Placebo während der Behandlungsperiode 1, gefolgt von Mexiletinwährend Behandlungsperiode 2. Die Patientin begann am 15.02.2012 gemäß Protokoll mit der Mexiletinbehandlung. An Tag 10 hatte die Patientin Kontrakturen der Rückenmuskeln. Die UEs (Sturz und Muskelkontraktur) wurden als mäßig eingestuft und waren mit höherer Wahrscheinlichkeit mit der Krankheit und nicht mit Mexiletin assoziiert. Die UEs lösten sich am 04.03.2012 (d.h. an Tag 19) ohne Folgeerscheinungen auf. Diese Patientin wurde aus der PP-Population ausgeschlossen, da ein „interkurrentes Ereignis, das die Muskelfunktion beeinträchtigen könnte“ ein Ausschlusskriterium der MYOMEX Studie war.

Tabelle 4-69: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für Sicherheit, klassifiziert nach SOC und Behandlungsperiode, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)

SOC	Studienpo-pulation	Mexiletin (N = 25)		Placebo (N = 25)	
		Anzahl der Ereignisse	Patient[a] n (%)	Anzahl der Ereig-nisse	Patient[a] n (%)
Insgesamt	MC	**16**	**6 (24,0)**	**9**	**4 (16,0)**
	PC	**24**	**9 (36,0)**	**5**	**1 (4,0)**
Blut- und Lymphsystemstörungen	MC	0	0 (0)	0	0 (0)
	PC	0	0 (0)	1	1 (4,0)
Kardiale Störungen	MC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
	PC				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	MC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
	PC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
Augenstörungen	MC	0	0 (0)	0	0 (0)
	PC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
Funktionsstörung des Magen-Darm-Trakts	MC	1	1 (4,0)	2	2 (8,0)
	PC	6	5 (20,0)	0	0 (0)
Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände	MC	4	2 (8,0)	3	2 (8,0)
	PC	0	0 (0)	0	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	MC	0	0(0)	0	0 (0)
	PC	6	5 (20,0)	3	3 (12,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	MC	2	2 (8,0)	0	0 (0)
	PC				
Muskel-, Skelett- und Bindegewebestörungen	MC	2	2 (8,0)	0	0 (0)
	PC	1	1 (4,0)	0	0 (0)

Fortsetzung:

SOC	Studienpopulation	Mexiletin (N = 25)		Placebo (N = 25)	
		Anzahl der Ereignisse	Patient[a] n (%)	Anzahl der Ereignisse	Patient[a] n (%)
Nervensystemstörungen	MC	3	2 (8,0)	2	2 (8,0)
	PC	2	1 (4,0)	1	1 (4,0)
Psychiatrische Störungen	MC	0	0 (0)	0	0 (0)
	PC	4	4 (16,0)	0	0 (0)
Reproduktions- und Brustörungen	MC	0	0 (0)	0	0 (0)
	PC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
Atemorgan- Thorax- und Mediastinalstörungen	MC	0	0 (0)	1	1 (4,0)
	PC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
Haut- und Subkutangewebestörungen	MC	0	0 (0)	1	1 (4,0)
	PC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
Vaskuläre Störungen	MC	2	2 (8,0)	0	0 (0)
	PC	0	0 (0)	0	0 (0)

[a]Patient mit mindestens einem UE
Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.3.1.2

Alle nach SOC klassifizierten UEs je Behandlungsperiode sind in Tabelle 4-69 dargestellt.

Bemerkenswerte Unterschiede zwischen den Behandlungsperioden mit Mexiletin und Placebo gab es im Bereich der Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts (PC-Patienten: 20 % gegenüber 8 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PC-Patienten: 20 % gegenüber 12 %) und psychiatrische Störungen (PC-Patienten: 16 % gegenüber 0 %) auf. Diese Unterschiede in den genannten SOCs wurde nur bei PC-Patienten, aber nicht bei Patienten mit MC beobachtet.

Tabelle 4-70: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für häufigste UE (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden), klassifiziert nach SOC und PT, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)

SOC ***PT***	***Studien-population***	**Mexiletin (N = 25)**		**Placebo (N = 25)**	
		Anzahl der Ereignisse	**Patient[a] n (%)**	**Anzahl der Ereignisse**	**Patient[a] n (%)**
Insgesamt	MC	**16**	**6 (24,0)**	**9**	**4 (16,0)**
	PC	**24**	**9 (36,0)**	**5**	**5 (20,0)**
Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts					
Oberbauchschmerzen	MC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0 (0)*
	PC	*2*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0)*
Schwindel	MC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0 (0)*
	PC	*3*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0)*
Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände					
Müdigkeit	MC	*1*	*1 (4,0)*	*2*	*2 (8,0)*
	PC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0(0)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Schnupfen	MC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0 (0)*
	PC	*1*	*1 (4,0)*	*2*	*2 (8,0)*
Erkrankungen der oberen Atemwege	MC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0 (0)*
	PC	*2*	*2 (8,0)*	*1*	*1 (4,0)*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Stürze	MC	*2*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0)*
	PC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0 (0)*
Psychiatrische Störungen					
Schlaflosigkeit	MC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0 (0)*
	PC	*3*	*3 (12,0)*	*0*	*0 (0)*

[a]Patient mit mindestens einem UE
Quelle: MYOMEX Tabelle 14.3.1.2

Die häufigsten UEs (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden) je Subpopulation sind in Bemerkenswerte Unterschiede zwischen den Behandlungsperioden mit Mexiletin und Placebo gab es im Bereich der Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts (PC-Patienten: 20 % gegenüber 8 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PC-Patienten: 20 % gegenüber

12 %) und psychiatrische Störungen (PC-Patienten: 16 % gegenüber 0 %) auf. Diese Unterschiede in den genannten SOCs wurde nur bei PC-Patienten, aber nicht bei Patienten mit MC beobachtet.

Tabelle **4-70** dargestellt. Es wurde nur der sog. preferred term (PT) der Übelkeit / Erbrechen und Schlaflosigkeit nach Verabreichung von Mexiletin von mehr als 2 Patienten in jeder Behandlungsperiode berichtet (jeweils 3 Patienten mit PC). Folgende PTs wurden von 2 Patienten in der Mexiletin-Behandlungsperiode, aber von keinem in der Placebo-Behandlungsperiode berichtet: Oberbauchschmerzen, Schwindel, Stürze, und Muskelkontrakturen. Der Schweregrad der meisten UEs war mild (35 / 54, 65 %) und mäßig (18 / 54, 33 %). Lediglich ein UE wurde als „schwer“ eingestuft: eine Tachykardie, die während der Mexiletinbehandlung bei einem 30,5 Jahre alten männlichen Patienten mit MC berichtet wurde. Der Patient brach im Anschluss die Studie ab.

Tabelle 4-71: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für medikationsbezogene UE, klassifiziert nach SOC und Behandlungsperiode, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)

SOC *PT*	Studienpopulation	Mexiletin (N = 25)		Placebo (N = 25)	
		Anzahl der Ereignisse	Patient[a] n (%)	Anzahl der Ereignisse	Patient[a] n (%)
Insgesamt	MC	**13**	**4**	**8**	**3 (12,0)**
	PC	**12**	**7 (28,0)**	**0**	**0 (0)**
Kardiale Störungen	MC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
	PC	0	0 (0)	0	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	MC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
	PC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
Augenstörungen	MC	0	0 (0)	0	0 (0)
	PC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts	MC	1	1 (4,0)	2	2 (8,0)
	PC	5	4 (16,0)	0	0 (0)
Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände	MC	4	2 (8,0)	3	2 (8,0)
	PC	0	0 (0)	0	0 (0)
Muskel-, Skelett- und Bindegewebestörungen	MC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
	PC	0	0 (0)	0	0 (0)
Nervensystemstörungen	MC	3	2 (8,0)	2	2 (8,0)
	PC	1	1 (4,0)	0	0 (0)
Psychiatrische Störungen	MC	0	0 (0)	0	0 (0)
	PC	3	3 (12,0)	0	0 (0)
Atemorgan-, Thorax- und Mediastinalstörungen	MC	0	0 (0)	1	1 (4,0)
	PC	0	0 (0)	0	0 (0)
Vaskuläre Störungen	MC	2	2 (8,0)	0	0 (0)
	PC	1	1 (4,0)	0	0 (0)

[a]Patient mit mindestens einem UE
Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.3.1.3

Alle nach SOC klassifizierten medikationsbezogenen UEs je Behandlungsperiode sind in Die häufigsten UEs (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden) je Subpopulation sind in Bemerkenswerte Unterschiede zwischen den Behandlungsperioden mit Mexiletin und Placebo gab es im Bereich der Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts (PC-Patienten: 20 % gegenüber 8 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PC-Patienten: 20 % gegenüber 12 %) und psychiatrische Störungen (PC-Patienten: 16 % gegenüber 0 %) auf. Diese Unterschiede in den genannten SOCs wurde nur bei PC-Patienten, aber nicht bei Patienten mit MC beobachtet.

Tabelle **4-70** dargestellt. Es wurde nur der sog. preferred term (PT) der Übelkeit / Erbrechen und Schlaflosigkeit nach Verabreichung von Mexiletin von mehr als 2 Patienten in jeder Behandlungsperiode berichtet (jeweils 3 Patienten mit PC). Folgende PTs wurden von 2 Patienten in der Mexiletin-Behandlungsperiode, aber von keinem in der Placebo-Behandlungsperiode berichtet: Oberbauchschmerzen, Schwindel, Stürze, und Muskelkontrakturen. Der Schweregrad der meisten UEs war mild (35 / 54, 65 %) und mäßig (18 / 54, 33 %). Lediglich ein UE wurde

als „schwer“ eingestuft: eine Tachykardie, die während der Mexiletinbehandlung bei einem 30,5 Jahre alten männlichen Patienten mit MC berichtet wurde. Der Patient brach im Anschluss die Studie ab.

Tabelle 4-71 dargestellt. Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts traten bei PC-Patienten im Vergleich zu den übrigen SOCs am häufigsten auf (16,0 % in Mexiletin-Studiengruppe gegenüber 0 % in der Placebo-Studiengruppe).

Tabelle 4-72: Ergebnisse (Subgruppenpopulation) für häufigste medikationsbezogene UE (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden), dargestellt nach SOC und PT, aus RCT mit Mexiletin (MYOMEX)

SOC ***PT***	***Studienpopulation***	**Mexiletin (N = 25)**		**Placebo (N = 25)**	
		Anzahl der Ereignisse	**Patient[a] n (%)**	**Anzahl der Ereignisse**	**Patient[a] n (%)**
Insgesamt	MC	***13***	**4 (16,0)**	**8**	**3 (12,0)**
	PC	***12***	**7 (28,0)**	**0**	**0 (0)**
Funktionsstörungen des Magen-Darms-Trakts					
Oberbauchschmerzen	MC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0 (0)*
	PC	*2*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0)*
Übelkeit / Erbrechen	MC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0 (0)*
	PC	*3*	*2 (8,0)*	*0*	*0 (0)*
Allgemeine Störungen undanwendungsbedingte Umstände					
Müdigkeit	MC	*1*	*1 (4,0)*	*2*	*2 (8,0)*
	PC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0 (0)*
Psychiatrische Störungen					
Schlaflosigkeit	MC	*0*	*0 (0)*	*0*	*0 (0)*
	PC	*3*	*3 (12,0)*	*0*	*0 (0)*

[a]Patient mit mindestens einem UE
Quelle: MYOMEX, Tabelle 14.3.1.3

Eine Übersicht der nach SOC klassifizierten, häufigsten, arzneimittelbezogenen UEs (Anteil an Patienten > 5 % in einer der Behandlungsperioden) je Behandlungsperiode sind in Tabelle 4-72 dargestellt.

Die Frequenz medikationbezogener UEs unterschied sich nach Subpopulation. So wurden in der MC-Population, die Mexiletin erhielten, 13 UEs beobachtet gegenüber 8 UEs in der Placebo-Studiengruppe. Bei Patienten mit diagnostizierter PC, die mit Mexiletin therapiert wurden, traten 12 UEs gegenüber 0 UEs in der Placebo-Studiengruppe auf. Dies kann durch Zufall bedingt sein, da sich nur wenig Patienten in den Studiengruppen befanden.

Zusammenfassung der Daten zur Sicherheit:

Es sind weder Todesfälle noch SUEs aufgetreten. Insgesamt wurden 54 UEs von 16 Patienten berichtet.

Die Häufigkeit von UEs und medikamentösen UEs war bei Patienten mit PC höher als bei Patienten mit MC. Dies lässt sich wiederum teilweise durch das geringere Körpergewicht der Patienten mit PC erklären, was zu einer höheren Exposition gegenüber Mexiletin nach Körpergewicht führt. Mexiletin-bedingte UEs wurden bei MC-Patienten häufiger anhand der SOCs „Allgemeine Störungen und anwendungsbedingte Umstände", „Nervensystemstörungen", und „vaskuläre Störungen" (jeweils 2 Patienten) berichtet und bei PC-Patienten anhand der SOCs „Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts" (4 Patienten) und „psychiatrische Störungen" (3 Patienten). Die häufigsten UEs (≥ 2 Patienten), die während der Mexiletinbehandlung auftraten und mit dieser assoziiert wurden, waren Oberbauchschmerzen (2 Patienten), Übelkeit / Erbrechen (2 Patienten), und Schlaflosigkeit (3 Patienten), die alle bei Patienten mit PC auftraten. Ein UE, die Tachykardie im Kontext von Angstzuständen, führte bei einem MC-Patienten zum Absetzen von Mexiletin.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Namuscla® ist eines der wenigen Orphan Drugs, für welches in Deutschland bei der Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt wird.

STATLAND 2012 und MYOMEX sind randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-Behandlungsperioden Cross-over Studien. STATLAND 2012 wurde in 7 neuromuskulären Überweisungszentren in 4 Ländern (Kanada, Italien, UK, USA) und MYOMEX in 6 Studienzentren in Frankreich (Paris, Lyon, Marseille, Nantes, Anger) durchgeführt. In beiden Studien wurden Patienten, Studienpersonal und Bewerter verblindet. In beiden Studien erfolgte die Randomisierung der Reihenfolge der beiden Behandlungen im Verhältnis 1:1 in die Studienarme mit Mexiletin bzw. Placebo. Beide Studien haben sich hinsichtlich der Studiendauer unterschieden. So betrug diese in STATLAND 2012 63 Tage (9 Wochen), die sich aus zwei Behandlungsperioden à 28 Tage (4 Wochen) zusammensetzten, separiert durch eine 7-tägige (1-wöchige) Wash-out Phase. Die Studiendauer in MYOMEX betrug 44 - 60 Tage, die sich aus 4 - 8 Tagen Run-in, 18 - 22 Tagen für Behandlungsperiode 1, 4 - 8 Tagen Wash-out sowie 18 - 22 Tagen für Behandlungsperiode 2 zusammensetzten.

In STATLAND 2012 mussten die mit Mexiletin oder anderen antimyotonen Medikamenten vorbehandelten Patienten die Medikation für die Zeitperiode absetzen, die dem 7-fachen der Halbwertzeit der Elimination der Medikation vor der ersten Studienuntersuchung entsprach (Wash-out Phase). In MYOMEX mussten Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings/Run-in mit Mexiletin behandelt wurden, mindestens 4 Tage vor Randomisierung/Studienbeginn das Medikament absetzen.

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

In der MYOMEX-Studie (MYOMEX (CSR), 2017a) verbesserte sich die Muskelsteifheit nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo signifikant: Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für Patienten, die Mexiletin und Placebo erhielten, betrug absolut -42 mm bzw. 2 mm (- 78 % vs +2 %; Differenz p < 0,001). Das Hedges‘ g beträgt -1,11 (95 % KI: -1,72; - 0,51; p = 0,001).

Morbidität – Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit

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

Morbidität – Körperliche Funktionalität: Myotonie von Handgriff- und Augenschließen

In STATLAND 2012 konnte auch eine statistisch signifikante Verbesserung der Handgriff- und Augenschließ-Myotonie unter der Mexiletinbehandlung nachgewiesen werden. Die Zeit zum Öffnen der Faust nach einem erzwungenen Handgriff, verkürzte sich dabei signifikant (Mexiletin, 0,164 Sekunden gegenüber Placebo, 0,494 Sekunden; Unterschied -0,33; 95 % KI: -0,64; -0,02); Werte vor Mexiletinbehandlung waren 1,11 (95 % KI 0,898;3,48) und 0,605 (95 % KI 0,510; 1,84), nach Mexiletinbehandlung 0,164 (95 % KI 0,0858; 0,294) und nach Placebobehandlung 0,494 (95 % KI 0,281; 0,872). Auch die Zeit zum Öffnen des Auges nach einem erzwungenen Augenschluß verbesserte sich (Mexiletin, 0,161 Sekunden gegenüber Placebo, 0,474 Sekunden; Unterschied -0,313; 95 % KI: -0,60; -0,15); Werte vor Mexiletinbehandlung waren 0,507 (95 % KI 0,486;2,42) und 0,466 (0,455;2,31), nach Mexiletinbehandlung 0,161 (95 % KI 0,0704; 0.314) und nach Placebobehandlung 0,474 (95 % KI 0,261; 0,871). Das Hedges‘ g beträgt für die Myotonie des Handgriffs -0,39 (95 % KI: -0,76; - 0,02; p = 0,039) und für

die Myotonie des Augenschließens -0,36 (95 % KI: -0,73; 0,02; p = 0,061). (Statland et al., 2012a)

Morbidität – Körperliche Funktionalität: Mobilität

Die mediane Zeit, aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen („chair test"), betrug 6,0 Sekunden nach Placebo-Gabe und 5,0 Sekunden nach Mexiletin-Gabe. Die absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn in Sekunden war in der Mexiletin-Studiengruppe größer als in der Placebo-Gruppe (-2,1 Sekunden gegenüber 0,2 Sekunden). Das Hedges' g beträgt für die Mobilität -0,97 (95 % KI: -1,56; -0,37, p = 0,002). (MYOMEX (CSR), 2017a)

Morbidität – Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie

In der MYOMEX-Studie wiesen alle Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, eine Verbesserung ihres klinischen Schweregrads der Myotonie mit einer medianen absoluten Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn von -27,00 auf (Hedges' g: -1,32, 95 % KI: -1,94; -0,70, p < 0,001). Für den patientenberichteten Invaliditätswert konnte Ähnliches beobachtet werden: Für Patienten mit einer Placebo-Behandlung gab es keine Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, eine mediane absolute Verbesserung von -5,00 (Hedges' g: - 1,30, 95 % KI: -1,92; -0,68, p < 0,001). (MYOMEX (CSR), 2017a)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

In der MYOMEX-Studie führte eine Behandlung mit Mexiletin zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität am Ende der Studienbehandlung, gemessen anhand der INQoL Domänen für Aktivität, Soziale Beziehungen, Emotionen, Unabängigkeit und Körpererscheinung. Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für die allgemeine Lebensqualität war nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo niedriger (-25,0 vs. 1,0). Das Hedges' g betrug -1,13 (95 % KI: -1,73; -0,52, p < 0,001). (MYOMEX (CSR), 2017a)

Sicherheit

In STATLAND 2012 waren die häufigsten UEs waren Funktionsstörungen im Magen-Darm-Trakt, die bei neun Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe und bei einem Patienten in der Placebo-Studiengruppe auftrat. Es wurden zwei kardiale UEs berichtet, die beide am Ende der vierten Behandlungswoche zufällig mittels Elektrokardiogramm (EKG) entdeckt wurden (in der Mexiletin-Studiengruppe hatte ein Patient Bradykardie, die sich im Follow-up-EKG auflöste, und ein Patient in der Placebo-Studiengruppe hatte eine ventrikuläre Extrasystole). In

beiden Fällen bestand keine Notwendigkeit, die Studienmedikation zu unterbrechen. Es trat kein SUE auf, das studienbedingt war.

In MYOMEX sind weder Todesfälle noch SUEs aufgetreten. Insgesamt wurden 54 UEs von 16 Patienten berichtet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichstherapie 1>**	**<Vergleichstherapie 2>**	**<Vergleichstherapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für Namuscla®, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Namuscla® wurde auf Basis der besten vorliegenden Evidenz für die im Folgenden beschriebenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt.

STATLAND 2012

Die Studie von STATLAND 2012 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-stufige Crossover-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Mexiletin zur Behandlung von Patienten mit nicht-dystropher Myotonie. Dabei konnte die Wirkung der Behandlung mit Mexiletin bei Patienten mit einer nicht-dystrophen myotonen Erkrankung gezeigt werden:

- Mexiletin war mit einer signifikanten Verbesserung der Muskelsteifheit assoziiert. Das Behandlungsergebnis (erfasst mithilfe des telefonischen Datenerfassungssystems „interactive voice response“ (IVR) und gemessen anhand einer Skala von 1 bis 9) lag dabei für Mexiletin bei 2,53 gegenüber 4,21 für Placebo in der ersten Behandlungsperiode (Differenz, -1,68; 95 % KI, -2,66; -0,706; $p < 0,001$); und für Behandlungsperiode 2 bei 1,60 für Mexiletin gegenüber 5,27 für Placebo (Differenz, -3,68; 95% KI, -3,85; -0,139;

p = 0,04). Das Hedges‘ g beträgt für Behandlungsperiode 1 -0,55 (95 % KI: -0,93; -0,18; p = 0,004), für Behandlungsperiode 2 -1,26 (95 % KI: -1,67; -0,86; p < 0,001).

- Mexiletin war mit einer Verbesserung der Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit assoziiert. Der Behandlungseffekt (patientenberichtet auf einer Skala von 1 bis 9) von Mexiletinh betrug für den Endpunkt Schmerzen 1,54 gegenüber 3,17 für Placebo (Differenz: 1,63; 95 % KI: - 2,00; -1,26; p < 0,001), für den Endpunkt Schwäche 1,96 gegenüber 3,22 für Placebo (Differenz: 1,26; 95 % KI: -1,67; -0,861; p < 0,001) und für den Endpunkt Müdigkeit 2,9 gegenüber 3,82 für Placebo (Differenz: 0,918; 95 % KI: -1,30; -0,532; p < 0,001). Das Hedges‘ g beträgt für Schmerzen -0,69 (95 % KI: -1,10; -0,28; p = 0,001), für Schwäche - 0,57 (95 % KI: -1,00; -0,14; p = 0,010) und für Müdigkeit -0,34 (95 % KI: -0,74; 0,06; p = 0,093).

- In STATLAND 2012 konnte auch eine statistisch signifikante Verbesserung der Handgriff- und Augenschließ-Myotonie unter der Mexiletinbehandlung nachgewiesen werden. Die Zeit zum Öffnen der Faust nach einem erzwungenen Handgriff, verkürzte sich dabei signifikant (Mexiletin, 0,164 Sekunden gegenüber Placebo, 0,494 Sekunden; Differenz -0,330; 95 % KI: -0,63; -0,14; p < 0,001); Werte vor Mexiletinbehandlung waren 1,11 (95 % KI 0,898;3,48) und 0,605 (95 % KI 0,510; 1,84) (siehe Tabelle 4-15), nach Mexiletinbehandlung 0,164 (95 % KI 0,858; 0,294) und nach Placebobehandlung 0,494 (95 % KI 0,281; 0,872). Auch die Zeit zum Öffnen des Auges nach einem erzwungenen Augenschluß verbesserte sich (Mexiletin, 0,161 Sekunden gegenüber Placebo, 0,474 Sekunden; Differenz -0,313; 95 % KI: -0,60; -0,15; p < 0,001); Werte vor Mexiletinbehandlung waren 0,507 (95 % KI 0,486;2,42) und 0,466 (0,455;2,31), nach Mexiletinbehandlung 0,161 (95 % KI 0,704; 0,314) und nach Placebobehandlung 0,474 (95 % KI 0,261;0,871). Das Hedges‘ g beträgt für die Myotonie des Handgriffs -0,39 (95 % KI: -0,76; - 0,02; p = 0,039) und für die Myotonie des Augenschließens -0,36 (95 % KI: -0,73; 0,02; p = 0,061). (Statland et al., 2012a)

- Mexiletin verbesserte die Werte der körperlichen Summenskala des SF-36 (Mexiletin, 44,8 gegenüber Placebo, 39,2; Differenz 5,58; 95 % KI: 3,44; 7,72; p < 0,001). Des Weiteren verbesserte Mexiletin den Gesamt-QoL-Score des INQoL (Mexiletin, 14,0 gegenüber Placebo, 16,7; Differenz, -2,69; 95% KI: -4,07; -1,30; p < 0,001). Das Hedges‘ g beträgt für die körperliche Summenskala des SF-36 0,51 (95 % KI: 0,14; 0,89; p = 0,008) und für den Gesamt-QoL-Score des INQoL -0,29 (95 % KI: -0,68; 0,10; p = 0,142).

- Insgesamt wurden 24 UEs in der Mexiletin-Studiengruppe und 11 in der Placebo-Studiengruppe berichtet. Die häufigsten UEs waren Funktionsstörungen im Magen-Darm-Trakt, die bei neun Patienten in der Mexiletin-Studiengruppe und bei einem Patienten in der Placebo-Studiengruppe auftrat. Es wurden zwei kardiale UEs berichtet, die beide am Ende der vierten Behandlungswoche zufällig mittels Elektrokardiogramm (EKG) entdeckt wurden (in der Mexiletin-Studiengruppe hatte ein Patient Bradykardie, die sich im Follow-up-EKG auflöste, und ein Patient in der Placebo-Studiengruppe hatte eine ventrikuläre Extrasystole). In beiden Fällen bestand keine Notwendigkeit, die Studienmedikation zu unterbrechen. Es trat kein SUE auf, das studienbedingt war.

MYOMEX

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, 2-stufige Crossover-Phase-III-Studie MYOMEX untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Myotonia congenita (MC) und Paramyotonia congenita (PC). Die Studienpopulation bestand aus Erwachsenen (Alter: 18-65 Jahre) mit einer genetisch eindeutig identifizierten Diagnose von MC und PC, die therapienaiv waren, deren Symptome zudem auf der klinischen Bewertunngsskala für Myotonie (Clinical myotonia rating scale, CMS) als schwerwiegend genug eingestuft wurden und die eine normale Herzuntersuchung aufwiesen. (MYOMEX (CSR), 2017a)

Mit dieser Studie wurde weitere Evidenz für die Behandlung mit Mexiletin generiert. Dabei konnte die Wirkung der Behandlung mit Mexiletin bei Patienten mit NDM gezeigt werden.

Insgesamt wurde für Mexiletin ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil aufgezeigt.

- Die Muskelsteifheit verbesserte sich nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo signifikant: Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für Patienten, die Mexiletin und Placebo erhielten, betrug -42 mm bzw. 2 mm (-78 % gegenüber +2 %; Differenz $p < 0,001$). Das Hedges‘ g beträgt -1,11 (95 % KI: -1,72; - 0,51; $p = 0,001$).

- Die mediane Zeit, aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen („chair test“), betrug 6,0 Sekunden nach Placebo-Gabe und 5,0 Sekunden nach Mexiletin Gabe. Die absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn in Sekunden war in der Mexiletin-Studiengruppe größer als in der Placebo-Gruppe (-2,1 Sekunden gegenüber 0,2 Sekunden). Das Hedges‘ g beträgt für die Mobilität -0,97 (95 % KI: -1,56; -0,37, $p = 0,002$).

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

- Die Verbesserung des vom Patienten berichteten Wertes der Muskelsteifheit führte zu einer Verbesserung aller Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des INQoL) am Ende der Studienbehandlung. Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für die allgemeine Lebensqualität war nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo niedriger (- 25,0 vs. 1,0). Das Hedges‘ g beträgt -1,13 (95 % KI: -1,73; -0,52, $p < 0,001$).

- Während der Kurzzeitanwendung von Mexiletin wurden keine signifikanten UEs beobachtet. Es sind weder Todesfälle noch SUEs aufgetreten. Insgesamt wurden 54 UEs

von 16 Patienten berichtet. UEs traten bei der Behandlung mit Mexiletin offenbar etwas häufiger auf als unter einer Placebo-Gabe. Die häufigsten Ereignisse, die während der Zeit der Mexiletinbehandlung auftraten und mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend betrachtet werden, waren Bauchschmerzen (2 Patienten mit PC), Übelkeit (2 Patienten mit PC) und Schlaflosigkeit (3 Patienten mit PC) und wurden alle bei Patienten mit PC gemeldet. Ein UE (Tachykardie im Kontext einer Angststörung), das in Zusammenhang mit Mexiletin angesehen wird, führte bei einem Patienten mit MC zum Abbruch der Behandlung. Das UE stellte sich noch am Tag des Medikationsabbruchs ein. Die Häufigkeit von UEs und medikamentösen UEs war bei Patienten mit PC höher als bei Patienten mit MC. Dies lässt sich wiederum teilweise durch das geringere Körpergewicht der Patienten mit PC erklären, was zu einer höheren Exposition gegenüber Mexiletin nach Körpergewicht führt.

- Das Sicherheitsprofil von Mexiletin und Placebo ist im Folgenden für den Behandlungszeitraum dargestellt.

  Der Anteil der Patienten mit einem UE jeglicher Art lag bei 60,0 % (n = 15 Patienten) in der - Mexiletin Studiengruppe und bei 64,0 % (n = 16 Patienten) in der Placebo-Studiengruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,67; 95 % KI; 0,90; 3,08; p = 0,102). Der Anteil der Patienten mit einem medikationsbezogenen UE lag bei 44,0 % (n= 11 Patienten) in der Mexiletin-Studiengruppe und bei 48,0 % (n= 12 Patienten) in der Placebo-Studiengruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 3,67; 95 % KI: 1,16;11,58; p = 0,027). Der Anteil der Patienten mit einem schweren UE lag bei 4,0 % (n = 1 Patient) in der Mexiletin-Studiengruppe und bei 4,0 % (n = 1 Patient) in der Placebo-Studiengruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 3,00; 95 % KI: 0,13;70,30; p = 0,495). Der Anteil der Patienten mit einem SUE lag bei 0 % (n = 0 Patienten) in der Mexiletin-Studiengruppe und bei 0 % (n = 0 Patienten) in der Placebo-Studiengruppe. Der Anteil der Patienten mit einem UE, das eine Begleitmedikation erforderte lag bei 24,0 % (n = 6 Patienten) in der Mexiletin-Studiengruppe und bei 32,0 % (n = 8 Patienten) in der Placebo-Studiengruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,50; 95 % KI; 0,48;4,68; p = 0,485).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

- Studie 1: STATLAND 2012 (Statland et al., 2012a)
- Studie 2: MYOMEX (MYOMEX (CSR), 2017a)Studie 2: MYOMEX (MYOMEX (CSR), 2017a)

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

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, 2-stufige Crossover-Phase-III-Studie MYOMEX untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Myotonia congenita (MC) und Paramyotonia congenita (PC). Die Studienpopulation bestand aus Erwachsenen (Alter: 18-65 Jahre) mit einer genetisch eindeutig identifizierten Diagnose von MC und PC, die therapienaiv waren, deren Symptome zudem auf der klinischen Bewertungsskala für Myotonie (Clinical myotonia rating scale, CMS) als schwerwiegend genug eingestuft wurden und die eine normale Herzuntersuchung aufwiesen. (MYOMEX (CSR), 2017a)

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

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

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

Das 95%-Konfidenzintervall zu Hedges’g...	**Bewertung**
schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] nicht aus	kein relevanter Effekt
schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5]	relevanter Effekt mit kleiner Effektstärke
schließt Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8]	relevanter Effekt mit mittlerer Effektstärke
schließt Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8] aus	relevanter Effekt mit großer Effektstärke

Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien gegeben. Dabei wird zunächst für die Wirksamkeitsendpunkte ein tabellarischer Gesamtergebnisüberblick gegeben auf dessen Basis dann das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet und tabellarisch dargestellt wurde. Gefolgt wird diese Bewertung der Wirksamkeit von einem Gesamtüberblick sowie der Bewertung des Endpunktes Sicherheit.

Der Gesamtergebnisüberblick zu den Wirksamkeitsendpunkten ist in Tabelle 4-82 wiedergegeben.

Tabelle 4-82: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität –								
SF 36 – körperliche Summenskala gesamt	44,8	39,2	0,51 (0,14; 0,89)	0,008	n/a	n/a	n/a	n/a
INQoL-QoL gesamt	14,0	16,7	-0,29 (-0,68; 0,10)	0,142	MW -20,67 (SD 24,58)	MW 2,57 (SD 14,95)	Hedges‘ g -1,13 (-1,73;-0,52)	< 0,001

[a] Dieser Endpunkt wird in STATLAND 2012 mithilfe des IVR-Systems gemessen, in MYOMEX mithilfe der VAS (mm). STATLAND 2012 berichteten diesen Endpunkt separat für Mexiletin und Placebo je Behandlungsperiode. MYOMEX berichtet diesen Endpunkt als Entwicklung der Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) bei Behandlungsbeginn bzw. -ende.

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

Für Namuscla®, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Darüber hinaus ist Namuscla® aber auch eines der wenigen Orphan Drugs, für welches in Deutschland bei der Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt wird. Die Ableitung des Zusatznutzens wurde auf Basis der Ergebnisse der beiden RCTs durchgeführt. Diese Ableitung des Zusatznutzens für die Wirksamkeitsendpunkte ist in Tabelle 4-83 dargestellt.

Tabelle 4-83: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

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

Endpunkt (Endpunktkategorie)	STATLAND 2012	MYOMEX	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
	Mexiletin vs. Placebo Effektschätzer (95% KI) p-Wert		
Körperliche Funktionalität: Mobilität			
MYOMEX: N = 25	n/a	„chair test“: Hedges’ g -0,97 (-1,56;-0,37) p = 0,002	Ausmaß Zusatznutzen: gering
Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie			
MYOMEX: N = 25	n/a	Klinischer Schweregrad: Hedges‘ g -1,32 (-1,94; -0,7) p < 0,001 Patientenberichteter Invaliditätsgrad: Hedges‘ g -1,30 (-1,92;-0,68) p < 0,001	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
STATLAND 2012: SF-36, N = 57; INQoL: N = 51; MYOMEX: N = 25	SF-36: Hedges‘ g 0,51 (0,14; 0,89) p = 0,008 INQoL: Hedges‘ g -0,29 (-0,68; 0,10) p = 0,142	SF-36: n/a InQoL: Hedges‘ g -1,13 (-1,73; -0,52) p < 0,001	Ausmaß Zusatznutzen: gering

[a] Dieser Endpunkt wird in STATLAND 2012 mithilfe des IVR-Systems gemessen, in MYOMEX mithilfe der VAS (mm). STATLAND 2012 berichteten diesen Endpunkt separat für Mexiletin und Placebo je Behandlungsperiode. MYOMEX berichtet diesen Endpunkt als Entwicklung der Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) bei Behandlungsbeginn bzw. -ende.

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

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

Der Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte ist in Tabelle 4-83 dargestellt.

Tabelle 4-84: Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (Sicherheits-Population, n Patienten mit mindestens 1 UE)

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

[a] UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related“ UE)

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

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

Auch für die Sicherheitsendpunkte wurde die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Studienergebnisse durchgeführt. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die Sicherheitsendpunkte in Tabelle 4-85 dargestellt.

Tabelle 4-85: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt (Endpunktkategorie)	STATLAND 2012	MYOMEX	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
	Mexiletin vs. Placebo Effektschätzer (95% KI) p-Wert		
UEs jeglicher Ursache			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	RR 2,18 (1,18;4,02) p = 0,012	RR 1,67 (0,90;3,08) p = 0,102	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Medikationsbezogene UEs[a]			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 3,67 (1,16;11,58) p = 0,027	Ausmaß Zusatznutzen: geringerer Nutzen
Schwere UEs			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 3,00 (0,13;70,30)* p = 0,495	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
SUEs			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 1,00 (0,02;48,52)* p = 1,000	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs, die eine Begleitmedikation erforderten			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 1,50 (0,48;4,68) p = 0,485	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen

[a] UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related" UE)
* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis") wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

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

Für Namuscla®, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Morbidität – Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit

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

In der MYOMEX-Studie (MYOMEX (CSR), 2017a) verbesserte sich die Muskelsteifheit nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo signifikant: Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für Patienten, die Mexiletin und Placebo erhielten, betrug absolut -42 mm bzw. 2 mm (- 78 % vs +2 %; Differenz p < 0,001). Das Hedges‘ g beträgt -1,11 (95 % KI: -1,72; - 0,51; p = 0,001).

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

Morbidität – Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit

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

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

Morbidität – Körperliche Funktionalität: Myotonie von Handgriff- und Augenschließen

In STATLAND 2012 konnte auch eine statistisch signifikante Verbesserung der Handgriff- und Augenschließ-Myotonie unter der Mexiletinbehandlung nachgewiesen werden. Die Zeit zum Öffnen der Faust nach einem erzwungenen Handgriff, verkürzte sich dabei signifikant (Mexiletin, 0,164 Sekunden gegenüber Placebo, 0,494 Sekunden; Unterschied -0,33; 95 % KI: -0,64; -0,02); Werte vor Mexiletinbehandlung waren 1,11 (95 % KI 0,898;3,48) und 0,605 (95 % KI 0,510; 1,84), nach Mexiletinbehandlung 0,164 (95 % KI 0,0858; 0,294) und nach Placebobehandlung 0,494 (95 % KI 0,281; 0,872). Auch die Zeit zum Öffnen des Auges nach einem erzwungenen Augenschluß verbesserte sich (Mexiletin, 0,161 Sekunden gegenüber Placebo, 0,474 Sekunden; Unterschied -0,313; 95 % KI: -0,60; -0,15); Werte vor Mexiletinbehandlung

waren 0,507 (95 % KI 0,486;2,42) und 0,466 (0,455;2,31), nach Mexiletinbehandlung 0,161 (95 % KI 0,0704; 0.314) und nach Placebobehandlung 0,474 (95 % KI 0,261; 0,871). Das Hedges‘ g beträgt für die Myotonie des Handgriffs -0,39 (95 % KI: -0,76; - 0,02; p = 0,039) und für die Myotonie des Augenschließens -0,36 (95 % KI: -0,73; 0,02; p = 0,061). (Statland et al., 2012a)

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

Morbidität – Körperliche Funktionalität: Mobilität

Die mediane Zeit, aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen („chair test“), betrug 6,0 Sekunden nach Placebo-Gabe und 5,0 Sekunden nach Mexiletin-Gabe. Die absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn in Sekunden war in der Mexiletin-Studiengruppe größer als in der Placebo-Gruppe (-2,1 Sekunden gegenüber 0,2 Sekunden). Das Hedges‘ g beträgt für die Mobilität -0,97 (95 % KI: -1,56; -0,37, p = 0,002). (MYOMEX (CSR), 2017a)

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

Morbidität – Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie

In der MYOMEX-Studie wiesen alle Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, eine Verbesserung ihres klinischen Schweregrads der Myotonie mit einer medianen absoluten Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn von -27,00 auf (Hedges‘ g: -1,32, 95 % KI: -1,94; -0,70, p < 0,001). Für den patientenberichteten Invaliditätswert konnte Ähnliches beobachtet werden: Für Patienten mit einer Placebo-Behandlung gab es keine Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, eine mediane absolute Verbesserung von -5,00 (Hedges‘ g: - 1,30, 95 % KI: -1,92; -0,68, p < 0,001). (MYOMEX (CSR), 2017a)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

In der MYOMEX-Studie führte eine Behandlung mit Mexiletin zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität am Ende der Studienbehandlung, gemessen anhand der INQoL Domänen für Aktivität, Soziale Beziehungen, Emotionen, Unabängigkeit und Körpererscheinung. Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für die allgemeine Lebensqualität war nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo niedriger (-25,0 vs. 1,0). Das Hedges‘ g betrug -1,13 (95 % KI: -1,73; -0,52, p < 0,001). (MYOMEX (CSR), 2017a)

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

Sicherheit

Auf Basis der UE im Behandlungszeitraum wurden für den Endpunkt Sicherheit der Zusatznutzen und der geringere Nutzen der Mexiletin-Behandlung untersucht. Daraus ergibt sich für die Sicherheitsendpunkte „UE jeglicher Art“, der „medikationsbezogenen UE“, der „schweren UE“ und der „UE, die eine Begleitmedikation erforderten“, kein Zusatznutzen, aber auch kein geringerer Nutzen.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 0 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Mexiletin ist indiziert für die symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend. Alle in diesem Dossier aufgeführten Endpunkte sind patientenrelevant.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

STATLAND 2012		
Publikation	Statland et al. (2012a)	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. 2012. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in non-dystrophic myotonia: a randomized controlled trial. Jama, 308, 1357-1365.
	(Statland et al., 2012b)	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. 2012b. Consortium for Clinical Investigation of Neurologic Channelopathies. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. (Supplementary Online Content: eTable) doi:10.1001/jama.2012.12607 [Online]. Available: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1367557 [Accessed 05.12.2018].
Registereinträge	ClinicalTrials.gov (2008)	CLINICALTRIALS.GOV. 2008. Effectiveness of Mexiletine for Treating People With Non-Dystrophic Myotonia (= STATLAND 2012) (NCT00832000) [Online]. Richard Barohn (MD), University of Kansas Medical Center. Available:

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832000 [Accessed 21.11.2018].
	ICTRP Search Portal of the WHO (2009a)	ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2009. Effectiveness of Mexiletine for Treating People With Non-Dystrophic Myotonia (= STATLAND 2012) (NCT00832000) [Online]. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00832000 [Accessed 21.11.2018].
	ICTRP Search Portal of the WHO (2009b)	ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2009. A Phase II Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy of Mexiletine in Patients with Non-Dystrophic Myotonia. - Mexiletine in Non-Dystrophic Myotonia . (= STATLAND 2012) (EudraCT number: 2009-011184-36) [Online]. University College London-Joint, Uclh U. C. L. Biomedical Unit. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011184-36 [Accessed 21.11.2018].
	EU Clinical Trials Register (2009)	EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2009. A Phase II Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy of Mexiletine in Patients with Non-Dystrophic Myotonia. (= STATLAND 2012) (EudraCT number: 2009-011184-36) [Online]. University College London-Joint UCLH/UCL Biomedical Unit. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011184-36 [Accessed 21.11.2018].

MYOMEX		
Clinical Study Protocol	MYOMEX (CSP) (2013a)	MYOMEX (CSP) 2013a. Clinical Study Protocol der Studie MYOMEX (Version 2.0, 24.06.2013).

		Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
Clinical Study Protocol Annex 2	(MYOMEX (CSP Annex 2), 2013b)	MYOMEX (CSP ANNEX 2) 2013b. Clinical Study Protocol der Studie MYOMEX - ANNEX 2: myotonia scale (MYOMEX study Version 2.0 from 24.06.2013). Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
Clinical Study Report	MYOMEX (CSR) (2017a)	MYOMEX (CSR) 2017a. Clinical Study Report der Studie MYOMEX. Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
Clinical Study Report Annex	MYOMEX (CSR Appendix 16.1.7) (2017b)	MYOMEX (CSR APPENDIX 16.1.7) 2017b. Clinical Study Report der Studie MYOMEX - Appendix 16.1.7 - randomization. Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
Statistical Analysis Plan	MYOMEX (SAP) (2015)	MYOMEX (SAP) 2015. Statistical Analysis Plan der Studie MYOMEX [Approbation du plan d'analyse statistique]. Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
Registereinträge	ClinicalTrials.gov (2011)	CLINICALTRIALS.GOV. 2011. Mexiletine and Non Dystrophic Myotonias (= MYOMEX) (NCT02336477) [Online]. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336477 [Accessed 21.11.2018].
	ICTRP Search Portal of the WHO (2015)	ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2015. Mexiletine and Non Dystrophic Myotonias (= MYOMEX) (NCT02336477) [Online]. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02336477 [Accessed 21.11.2018].
	ICTRP Search Portal of the WHO (2010)	ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2010. Etude de l'efficacité et de la tolérance de la mexiletine dans les myotonies non dystrophiques - MYOMEX (= MYOMEX) (EudraCT number: 2010-020923-37) [Online]. Assistance Publique - Hôpi-

		taux De Paris. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020923-37 [Accessed 21.11.2018].
	EU Clinical Trials Register (2010)	EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2010. Etude de l'efficacité et de la tolérance de la mexiletine dans les myotonies non dystrophiques (= MYOMEX) (EudraCT number: 2010-020923-37) [Online]. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020923-37 [Accessed 21.11.2018].

STATLAND 2012 & MYOMEX		
Zusätzliche Analysen	(Lupin Europe GmbH, 2018)	LUPIN EUROPE GMBH 2018. Zusätzliche Statistische Analysen für die Einreichung beim Gemeinsamen Bundesausschuß (G-BA).
Zusätzliche Information	(Lupin Europe Ltd., 2017)	LUPIN EUROPE LTD. 2017. Namuscla (Mexiletine Hydrochloride) – EMEA/H/C/4584 - Day 120 Questions – Clinical aspects - Response to Q47

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2017. *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist (=Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V)* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf [Accessed 04.12.2018].
2. BURKE, R. E., FAHN, S., MARSDEN, C. D., BRESSMAN, S. B., MOSKOWITZ, C. & FRIEDMAN, J. 1985. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology,* 35**,** 73-73.

3. CLINICALTRIALS.GOV. 2008. *Effectiveness of Mexiletine for Treating People With Non-Dystrophic Myotonia (= STATLAND 2012) (NCT00832000)* [Online]. Richard Barohn (MD), University of Kansas Medical Center. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832000 [Accessed 21.11.2018].
4. CLINICALTRIALS.GOV. 2011. *Mexiletine and Non Dystrophic Myotonias (= MYOMEX) (NCT02336477)* [Online]. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336477 [Accessed 21.11.2018].
5. COHEN, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, Hillsdale, N.J., L. Erlbaum Associates.
6. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2009. *A Phase II Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy of Mexiletine in Patients with Non-Dystrophic Myotonia. (= STATLAND 2012) (EudraCT number: 2009-011184-36)* [Online]. University College London-Joint UCLH/UCL Biomedical Unit. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011184-36 [Accessed 21.11.2018].
7. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2010. *Etude de l'efficacité et de la tolérance de la mexiletine dans les myotonies non dystrophiques (= MYOMEX) (EudraCT number: 2010-020923-37)* [Online]. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020923-37 [Accessed 21.11.2018].
8. FOURNIER, E., ARZEL, M., STERNBERG, D., VICART, S., LAFORET, P., EYMARD, B., WILLER, J. C., TABTI, N. & FONTAINE, B. 2004. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society,* 56**,** 650-661.
9. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2017. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) Vom 17. August 2017* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf [Accessed 04.12.2018].
10. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2018a. Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-205 Mexilitinhydrochlorid zur symptomatishen Behandlung der Myotonie.
11. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2018b. *Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1 in Kraft getreten am 5. Juli 2018* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf [Accessed 27.08.2018].
12. HEATWOLE, C. R., STATLAND, J. M. & LOGIGIAN, E. L. 2013. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. *Muscle & nerve,* 47**,** 632-648.
13. ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2009a. *Effectiveness of Mexiletine for Treating People With Non-Dystrophic Myotonia (= STATLAND 2012) (NCT00832000)* [Online]. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00832000 [Accessed 21.11.2018].

14. ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2009b. *A Phase II Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy of Mexiletine in Patients with Non-Dystrophic Myotonia. - Mexiletine in Non-Dystrophic Myotonia . (= STATLAND 2012) (EudraCT number: 2009-011184-36)* [Online]. University College London-Joint, Uclh U. C. L. Biomedical Unit. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011184-36 [Accessed 21.11.2018].
15. ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2010. *Etude de l'efficacité et de la tolérance de la mexiletine dans les myotonies non dystrophiques - MYOMEX (= MYOMEX) (EudraCT number: 2010-020923-37)* [Online]. Assistance Publique - Hôpitaux De Paris. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020923-37 [Accessed 21.11.2018].
16. ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2015. *Mexiletine and Non Dystrophic Myotonias (= MYOMEX) (NCT02336477)* [Online]. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02336477 [Accessed 21.11.2018].
17. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWIG). 2017. *Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Accessed 13.09.2017].
18. 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.
19. LUPIN EUROPE GMBH 2018. Zusätzliche Statistische Analysen für die Einreichung beim Gemeinsamen Bundesausschuß (G-BA).
20. LUPIN EUROPE LTD. 2017. Namuscla (Mexiletine Hydrochloride) – EMEA/H/C/4584 - Day 120 Questions – Clinical aspects - Response to Q47
21. MORFELD, M., BULLINGER, M., NANTKE, J. & BRAHLER, E. 2005. Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey – Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. *Soz Praventivmed,* 50**,** 292-300.
22. MOXLEY III, R. T., LOGIGIAN, E. L., MARTENS, W. B., ANNIS, C. L., PANDYA, S., MOXLEY IV, R. T., BARBIERI, C. A., DILEK, N., WIEGNER, A. W. & THORNTON, C. A. 2007. Computerized hand grip myometry reliably measures myotonia and muscle strength in myotonic dystrophy (DM1). *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine,* 36**,** 320-328.
23. MYOMEX (CSP ANNEX 2) 2013b. Clinical Study Protocol der Studie MYOMEX - ANNEX 2: myotonia scale (MYOMEX study Version 2.0 from 24.06.2013). Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
24. MYOMEX (CSP) 2013a. Clinical Study Protocol der Studie MYOMEX (Version 2.0, 24.06.2013). Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
25. MYOMEX (CSR APPENDIX 16.1.7) 2017b. Clinical Study Report der Studie MYOMEX - Appendix 16.1.7 - randomization. Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
26. MYOMEX (CSR) 2017a. Clinical Study Report der Studie MYOMEX. Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).

27. MYOMEX (SAP) 2015. Statistical Analysis Plan der Studie MYOMEX [Approbation du plan d'analyse statistique]. Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
28. NORMAN, G. R., SLOAN, J. A. & WYRWICH, K. W. 2003. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care,* 41**,** 582-92.
29. SANSONE, V., RICCI, C., MONTANARI, M., APOLONE, G., ROSE, M., MEOLA, G. & GROUP, I. 2012. Measuring quality of life impairment in skeletal muscle channelopathies. *European journal of neurology,* 19**,** 1470-1476.
30. SCHOSER, B. 2017a. Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1) - Ein Ratgeber. *In:* DGM - DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR MUSKELKRANKE E.V. (ed.).
31. SCHOSER, B. 2017b. Myotone Dystrophien - Wissenswertes. *In:* DGM - DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR MUSKELKRANKE E.V. (ed.).
32. SEESING, F. M., VAN VUGHT, L. E., ROSE, M. R., DROST, G., VAN ENGELEN, B. G. & VAN DER WILT, G. J. 2015. The individualized neuromuscular quality of life questionnaire: cultural translation and psychometric validation for the Dutch population. *Muscle & nerve,* 51**,** 496-500.
33. SOZIALGESETZBUCH V. 2017. *Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 14. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG000100328 [Accessed 04.12.2018].
34. 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.
35. 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. 2012b. *Consortium for Clinical Investigation of Neurologic Channelopathies. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. (Supplementary Online Content: eTable) doi:10.1001/jama.2012.12607* [Online]. Available: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1367557 [Accessed 05.12.2018].
36. STATLAND, J. M., WANG, Y., RICHESSON, R., BUNDY, B., HERBELIN, L., GOMES, J., TRIVEDI, J., VENANCE, S., AMATO, A. & HANNA, M. 2011. An interactive voice response diary for patients with non-dystrophic myotonia. *Muscle & nerve,* 44**,** 30-35.
37. TRIP, J., DROST, G. G., VAN ENGELEN, B. G. & FABER, C. 2006. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
38. VINCENT, K., CARR, A., WALBURN, J., SCOTT, D. & ROSE, M. 2007. Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). *Neurology,* 68**,** 1051-1057.
39. WANG, G. K., RUSSELL, C. & WANG, S. Y. 2004. Mexiletine block of wild-type and inactivation-deficient human skeletal muscle hNav1. 4 Na+ channels. *The Journal of physiology,* 554**,** 621-633.

40. WARE, J. E., JR. & SHERBOURNE, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care,* 30**,** 473-83.
41. WARE, J. E., KOSINSKI, M., BJORNER, J. B., TURNER-BOWKER, D. M., GANDEK, B. & MARUISH, M. E. 2008. *User's manual for the SF-36v2 Health Survey,* Quality Metric Lincoln (RI).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	PubMed (MEDLINE via PubMed)
Suchoberfläche	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced
Datum der Suche	02.11.2018
Zeitsegment	To present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[18]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (siehe Zeile #10)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Search ((myotin* or myton* disorder* or myoton* Stoerung* or muscle or Muskel)) Sort by: PublicationDate	1043041
#2	Search ("myotonic disease" OR "myotonic diseases" OR "myotonic disorder" OR "myotonic disorders" OR "myotonic distrophies" OR "myotonic distrophy" OR "myotonic dystrophia" OR "myotonic dystrophic" OR "myotonic dystrophic patients" OR "myotone dystrophy" OR "myotonic dystrophy" OR "muskel" OR "muscle") Sort by: PublicationDate	759744
#3	Search (nondystrophic myoton* OR non-dystrophic myoton* OR nicht-dystroph* Myoton* OR nicht-dystroph* myoton*)) Sort by: PublicationDate	104
#4	Search ("nondystrophic myotonia" OR "nondystrophic myotonias" OR "non-dystrophic myotonic disorders" OR "nondystrophinopathic muscular dystrophies") Sort by: PublicationDate	58
#5	Search (Chloride channel disorder* OR Thomsen disease OR myotonia congenita OR myotonia levior OR Becker disease OR sodium channel disorder* OR paramyotonia congenita OR myotonia fluctuans OR myotonia permanens OR acetazolamide-responsive myotonia OR Potassium aggravated myoton* OR PAM OR hyperkalemic periodic paralysis) Sort by: PublicationDate	24832
#6	Search (Chloridionenkanal-Myotonie OR Myotonie Thomsen OR Chloridionenkanal-Myotonie OR Myotonie Becker OR Myotonia levior OR Natriumionenkanal-Myotonie OR Paramyotonia congenita OR Myotonia fluctuans OR Myotonia permanens OR Acetazolamid-responsive Myoton* OR Kaliumsensitive Myoton* OR Kalium-sensitive Myoton* OR hyperkaliämische periodische Paralyse) Sort by: PublicationDate	9222
#7	Search ("thomsen myotonia" OR "thomsen myotonia congenita" or "thomsen/becker" OR "becker myotonia" OR "becker myotonia congenita" OR "myotonia congenita" OR "myotonia levior" OR ("sodium channel disease" OR "sodium channel diseases" OR "sodium channel disorder" OR "sodium channel disorders") OR ("paramyotonia congenita" OR "paramyotonia congenita eulenburg") OR "myotonia fluctuans" OR "myotonia permanens" or "acetazolamide responsive myotonia congenita" or ("potassium aggravated myotonia" OR "potassium aggravated myotonias" OR "potassium aggravating" OR "potassium aggrevated") or "PAM" or ("hyperkalemic periodic paralysis" OR "hyperkalemic periodic paresis")) Sort by: PublicationDate	9608
#8	Search ((mexiletine hydrochloride OR mexiletinehydrochloride OR Mexiletinhydrochlorid OR Mexiletin* OR Mexitil OR Mexicord)) OR ("mexitil" or "mexiletin" OR "mexiletine" OR "mexiletine hydrochloride" or "mexicord") Sort by: PublicationDate	1857
#9	Search ((mexiletine hydrochloride OR mexiletine hydrochloride OR mexiletine hydrochloride OR Mexiletin* OR mexitil OR mexico d)) OR ("mexitil" OR "mexiletin" OR "mexiletine" OR "mexiletine hydrochloride" OR "mexicord") Sort by: PublicationDate	16592
#10	Search (((randomized controlled trial[Publication Type]) OR randomized) OR placebo) Sort by: PublicationDate	899166

#11	Search (#1 or #2) Sort by: PublicationDate	1047198
#12	Search (#3 or #4 or #5 or #6 or #7) Sort by: PublicationDate	27515
#13	Search (#8 or #9) Sort by: PublicationDate	16592
#14	Search (#11 AND #12 AND #13) Sort by: PublicationDate	86
#15	Search (#14 AND #10) Sort by: PublicationDate	11

Datenbankname	CENTRAL- Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/advanced-search	
Datum der Suche	02.11.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	myotin* OR myton* disorder* OR myoton* Störung* OR muscle OR Muskel	56265
#2	MeSH descriptor: [Myotonia] explode all trees	14
#3	nondystrophic myotonia* OR nondystrophic myotonic disorder*	16
#4	nondystrophic myoton* OR non-dystrophic myoton* OR nicht-dystroph* Myoton* OR nicht-dystroph* myoton*	16
#5	Chloride channel disorders OR Thomsen disease OR myotonia congenita OR myotonia levior OR Becker disease OR Sodium channel disorder OR paramyotonia congenita OR myotonia fluctuans OR myotonia permanens OR acetazolamide-responsive myotonia OR Potassium aggravated myotonia OR hyperkalemic periodic paralysis OR PAM	1909
#6	Chloridionenkanal-Myotonie Thomsen OR Myotonie Thomsen OR Chloridionenkanal-Myotonie Becker OR Myotonie Becker OR Myotonia levior OR Natriumionenkanal-Myotonie OR Paramyotonia congenita OR Myotonia fluctuans OR Myotonia permanens OR Acetazolamid-responsive Myotonie OR Kaliumsensitive Myotonie OR Kalium-sensitive Myotonie OR hyperkaliämische periodische Paralyse	6
#7	MeSH descriptor: [Myotonia Congenita] explode all trees	11
#8	MeSH descriptor: [Myotonic Disorders] explode all trees	75
#9	Mexiletinehydrochlorid* OR Mexiletine hydrochlorid OR Mexiletinhydrochlorid* OR Mexiletin* OR Mexitil* OR Mexicord*	306
#10	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 or #7 or #8) AND #9	16

[18] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	OvidSP
Datum der Suche	02.11.2018
Zeitsegment	1974 to 2018 Week 44
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[19]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (siehe Zeile #9)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(myotin* or myton* disorder* or myoton* Stoerung* or muscle or Muskel).mp.	1391584
#2	exp muscular dystrophy/ or exp myotonia/	41782
#3	(nondystrophic myoton* or non-dystrophic myoton* or nicht-dystroph* Myoton* or nicht-dystroph* myoton*).mp.	184
#4	(Chloride channel disorders or Thomsen disease or myotonia congenita or myotonia levior or Becker disease or Sodium channel disorder or paramyotonia congenita or myotonia fluctuans or myotonia permanens or acetazolamide-responsive myotonia or Potassium aggravated myotonia or hyperkalemic periodic paralysis or PAM).mp.	9199
#5	(Chloridionenkanal-Myotonie Thomsen or Myotonie Thomsen or Chloridionenkanal-Myotonie Becker or Myotonie Becker or Myotonia levior or Natriumionenkanal-Myotonie or Paramyotonia congenita or Myotonia fluctuans or Myotonia permanens or Acetazolamid-responsive Myotonie or Kaliumsensitive Myotonie or Kalium-sensitive Myotonie or hyperkaliaemische periodische Paralyse).mp.	350
#6	exp Thomsen disease/ or exp Becker muscular dystrophy/ or exp sodium channelopathy/ or exp muscle channelopathy/ or exp sodium channel/ or exp chloride channel/	69594
#7	(Mexiletinehydrochlorid* or Mexiletine hydrochlorid or Mexiletinhydrochlorid* or Mexiletin* or Mexitil* or Mexicord*).mp.	6973
#8	exp mexiletine/	6845
#9	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1181723
#10	1 or 2	1407484
#11	3 or 4 or 5 or 6	77566
#12	7 or 8	6973
#13	9 and 10 and 11 and 12	40

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

[19] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	02.11.2018
Suchstrategie	mexiletinhydrochlorid OR mexiletinehydrochlorid OR mexiletine hydrochloride OR mexiletine OR mexitil OR mexicord [Other Terms]
Treffer	22

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.11.2018
Suchstrategie	mexiletinhydrochlorid OR mexiletinehydrochlorid OR mexiletine hydrochloride OR mexiletine OR mexitil OR mexicord
Treffer	24 (26 records for 24 trials)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.11.2018
Suchstrategie	Einzelne Abfrage der Suchbegriffe (Trefferanzahl pro Ergebnis): mexiletine (9) mexitil (2) mexiletinhydrochloride (0) mexiletinehydrochloride (0) mexiletine hydrochloride (0) mexicord (0)
Treffer	11

Studienregister	Klinische Prüfungen (Clinical Trials) database
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	24.11.2018
Suchstrategie	Die folgenden Suchbegriffe wurden jeweils im Feld 'Textfelder' abgefragt und mit ODER verknüpft: mexilitin? mexiletine hydrochloride? mexiletinhydrochlorid? mexiletinehydrochlorid? mexitil? mexicord? ((((FT=mexiletin? OR FT=mexiletine hydrochloride?) OR FT=mexiletinhydrochlorid?) OR FT=mexiletinehydrochlorid?) OR FT=mexitil?) OR FT=mexicord?
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine Publikation für den Volltextreview identifiziert. Diese Publikation, Statland et al. (2012a), wurde in das Dossier aufgenommen. Somit wurden keine Treffer im Volltextreview ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche in den vier Datenbanken für klinische Studien brachte insgesamt 58 Treffer. Bei der Studiensuche konnten sowohl die STATLAND 2012-Studie, als auch die MYOMEX-Studie identifiziert werden.

Die STATLAND 2012-Studie konnte sowohl als Ganzes in ClinialTrials.gov (1 Treffer) und ICTRP (2 Treffer (davon 1 Treffer mit 2 Teilen) identifiziert werden, als auch nationale Teile in Großbritannien und Italien in EC Clinical Trials Register (1 Treffer für 2 Teile). Die MYOMEX-Studie konnte in ClinialTrials.gov (1 Treffer), EC Clinical Trials Register (1 Treffer) und ICTRP (2 Treffer) identifiziert werden. Nachfolgend sind diese 8 Treffer dargestellt:

BAROHN, R. & UNIVERSITY OF KANSAS MEDICAL CENTER 2008. Effectiveness of Mexiletine for Treating People With Non-Dystrophic Myotonia. (NCT00832000). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832000. (Stand: 02.11.2018),	Einschluß: STATLAND-2012-Studie
EUCTR2009-011184-36-GB 2009. A Phase II Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy of Mexiletine in Patients with Non-Dystrophic Myotonia. - Mexiletine in Non-Dystrophic Myotonia. (EUCTR2009-011184-36-GB). (Stand: 02.11.2018),	Einschluß: Duplikat zu STATLAND 2012 - (Nationale Registrierung der Teile IT/GB)
NCT00832000 2009. Effectiveness of Mexiletine for Treating People With Non-Dystrophic Myotonia. (NCT00832000). (Stand: 02.11.2018),	Einschluß: STATLAND-2012-Studie
UNIVERSITY COLLEGE LONDON-JOINT UCLH/UCL BIOMEDICAL UNIT A Phase II Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy of Mexiletine in Patients with Non-Dystrophic Myotonia. (2009-011184-36). (Stand: 02.11.2018),	Einschluß: STATLAND 2012 - (Nationale Registrierung der Teile IT/GB)
ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS 2011. Mexiletine and Non Dystrophic Myotonias. (NCT02336477). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336477. (Stand: 02.11.2018),	Einschluß: MYOMEX-Studie
ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS Etude de l'efficacité et de la tolérance de la mexiletine dans les myotonies non dystrophiques. (2010-020923-37). (Stand: 02.11.2018)	Einschluß: MYOMEX-Studie
EUCTR2010-020923-37-FR 2010. Etude de l'efficacité et de la tolérance de la mexiletine dans les myotonies non dystrophiques	Einschluß: MYOMEX-Studie

- MYOMEX. (EUCTR2010-020923-37-FR). (Stand: 02.11.2018),	
NCT02336477 2015. Mexiletine and Non Dystrophic Myotonias. (NCT02336477). (Stand: 02.11.2018),	Einschluß: MYOMEX-Studie

Die folgenden 50 Studien wurden ausgeschlossen:

Nr.	Name	Ausschlußgrund:
Gefunden bei ClinicalTrials.Gov		
01.	ANDERSEN, G. & RIGSHOSPITALET, D. 2013. Lamotrigine as Treatment of Myotonia. (NCT01939561). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939561. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A3 - Falsches Therapeutika: Lamotrigine.
02.	EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT 1997. Efficacy of Opioids and Mexiletine for the Treatment of Postamputation Pain. (NCT00383682). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383682. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Chronische Schmerzen und Amputation.
03.	FOOD AND DRUG ADMINISTRATION & SPAULDING CLINICAL RESEARCH LLC 2014. Ability of Late Sodium or Calcium Current Block to Balance the ECG Effects of Potassium Current Block. (NCT02308748). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308748. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A5 - Phase 1-Studie.
04.	GENELEX CORPORATION & UNIVERSITY OF UTAH 2014. YouScript IMPACT Registry. (NCT02191358). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191358. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Adverse Drug Events / Adverse Drug Reactions / Drug Interaction Potentiation / Drug Metabolism, Poor, CYP2D6-RELATED / Drug Metabolism, Poor, CYP2C19-RELATED / Cytochrome P450 Enzyme Deficiency/ Cytochrome P450 CYP2D6 Enzyme Deficiency/ Cytochrome P450 CYP2C9 Enzyme Deficiency/ Cytochrome P450 CYP2C19 Enzyme Deficiency/ Cytochrome P450 CYP3A Enzyme Deficiency/ Poor Metabolizer Due to Cytochrome P450

		CYP2C9 Variant/ Poor Metabolizer Due to Cytochrome P450 CYP2C19 Variant/ Poor Metabolizer Due to Cytochrome P450 CYP2D6 Variant.
05.	MAYO CLINIC 2012. Effects of Mexiletine on Colonic Transit in a Patient With Irritable Bowel Syndrome - Constipation (IBS-C). (NCT01717404). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717404. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Irritable Bowel Syndrome - Constipation (IBS-C), sowie A5 - Phase 1-Studie.
06.	NATIONAL CENTER FOR RESEARCH RESOURCES, UNIVERSITY OF TENNESSEE & OFFICE OF RARE DISEASES (ORD) 1993. Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Mexiletine for Painful Diabetic Neuropathy. (NCT00004647). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004647. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Painful Diabetic Neuropathy.
07.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES (NIAID) & BOEHRINGER INGELHEIM 1987. A Phase II/III Double-Blind Study of Amitriptyline and Mexiletine for Painful Neuropathy in HIV Infection. (NCT00000793). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000793. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Painful Neuropathy in HIV Infection.
08.	NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE (NINDS) & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 1998. Mexiletine for the Treatment of Focal Dystonia. (NCT00001784). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001784. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Blepharospasm / Dystonia / Spasm.
09.	OSKARSSON, B., UNIVERSITY OF CALIFORNIA, D. & ALS ASSOCIATION 2013. Mexiletine for the Treatment of Muscle Cramps in ALS. (NCT01811355). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811355. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Irritable Bowel Syndrome - Constipation (IBS-C), sowie A5 - Phase 1-Studie.
10.	OTTAWA HEART INSTITUTE RESEARCH CORPORATION 2014. Anti-arrhythmic Therapy vs Catheter Ablation as First Line Treatment for AICD Shock Prevention. (NCT02114528). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114528. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Ventricular Tachycardia/Ventricular Arrhythmia.
11.	RADBOUD UNIVERSITY & ZONMW: THE NETHERLANDS ORGANISATION FOR HEALTH RESEARCH AND DEVELOPMENT 2014. Combined N-of-1 Trials Mexiletine vs Placebo in Patients With Non-Dystrophic Myotonia (NDM). (NCT02045667). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045667. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A5 - Keine klinische Studie (RCT).
12.	SANJAYA GUPTA, MEDTRONIC & SAINT LUKE'S HEALTH SYSTEM 2018. Initial Management of Patients Receiving a Single Shock (IMPRESS). (NCT03531502).	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Ventricular Tachycardia.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531502. (Stand: 02.11.2018),	
13.	SAPP, J., ST. JUDE MEDICAL, BIOSENSE WEBSTER INC., CANADIAN INSTITUTES OF HEALTH RESEARCH & NOVA SCOTIA HEALTH AUTHORITY 2009. Ventricular Tachycardia (VT) Ablation or Escalated Drug Therapy. (NCT00905853). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905853. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Recurrent Ventricular Tachycardia.
14.	UNIVERSITY OF KANSAS MEDICAL CENTER & PATIENT-CENTERED OUTCOMES RESEARCH INSTITUTE 2014. Patient Assisted Intervention for Neuropathy: Comparison of Treatment in Real Life Situations. (NCT02260388). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260388. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Cryptogenic Sensory Polyneuropathy.
15.	UNIVERSITY OF ROCHESTER 2011. Clinical Efficacy Trial of Mexiletine for Myotonic Dystrophy Type 1. (NCT01406873). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01406873. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Myotone Dystrophie Typ DM1.
16.	UNIVERSITY OF ROCHESTER 2015. Mexiletine for Muscle Cramps in Charcot Marie Tooth Disease. (NCT02561702). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561702. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Charcot Marie Tooth Disease.
17.	UNIVERSITY OF UTAH & NATIONAL HEART, L. A. B. I. 1985. Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM). (NCT00000518). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000518. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Arrhythmia Cardiovascular Diseases/ Death, Sudden, Cardiac/ Heart Diseases/ Tachycardia, Ventricula / Ventricular Arrhythmia/ Ventricular Fibrillation.
18.	UNIVERSITY OF WASHINGTON 2013. Mexiletine in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (SALS). (NCT01849770). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849770. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis.
19.	UNIVERSITY OF WASHINGTON & MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL 2016. Mexiletine in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. (NCT02781454). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781454. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis.
20.	UNIVERSITY OF WASHINGTON & NATIONAL HEART, L. A. B. I. 1987. Cardiac Arrest in Seattle: Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation (CASCADE). (NCT00000464). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000464. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Arrhythmia Cardiovascular Diseases / Heart Arrest / Heart Diseases Myocardial Infarction / Ventricular Fibrillation.
Gefunden bei EUClinicalTrialsRegister		

21.	BCN PEPTIDES S.A. CLINICAL TRIAL PHASE IIa PROOF OF CONCEPT, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED IN PATIENTS WITH NEUROPATHIC PAIN DUE TO PERIPHERAL NERVE INJURY. (2016-002846-21). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Patients with neuropathic pain due to peripheral nerve injury.
22.	FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI - CLINICA DEL LAVORO E DELLA RIABILITAZIONE A Prospective Randomized Crossover trial of Oral Flecainide for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. (2011-001287-22). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia.
23.	GILEAD SCIENCES INC. A Phase 3, Single-Blind Study to Evaluate the Effect of Eleclazine (GS-6615) on Shortening of the QT Interval, Safety, and Tolerability in Subjects with Long QT-3 Syndrome. (2014-000042-30). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Long-QT-Syndrom.
24.	GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED A randomised, double blind study to evaluate the safety and efficacy of the p38 kinase inhibitor, GW856553, in subjects with neuropathic pain from peripheral nerve injury. Estudio aleatorizado, do. (2009-010091-17). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A3 - Falsche Indikation: Neuropathic pain.
25.	LEEDS TEACHING HOSPITAL NHS TRUST A multicentre, randomised, double blind, evaluative comparison trial of Rapydan® patch and Ametop® gel for topical anaesthesia during venous cannulation in adults admitted to hospital for day-case. (2008-006652-22). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation.
26.	NYCOMED AUSTRIA GMBH A multi-centre, double-blind, placebo-controlled, randomised, parallel group clinical trial to evaluate efficacy and safety of Actovegin® in diabetic type 2 patients with symptomatic diabetic perip. (2006-004007-19). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A3 - Falsche Indikation: Diabetic Polyneuropathy.
27.	RADBOUD UNIVERSITY NIJMEGEN MEDICAL CENTER Combining N-of-1 trials to estimate population clinical effectiveness of drugs using Bayesian hierarchical modeling. The case of Mexilitin for patients with Non-Dystrophic Myotonia. (2010-024026-38). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
28.	RADBOUD UNIVERSITY NIJMEGEN MEDICAL CENTER Combining N-of-1 trials to estimate population clinical effectiveness of drugs using Bayesian hierarchical modeling. The case of Mexilitin for patients with Non-Dystrophic Myotonia. (2010-024026-38). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus aus EUClinicalTrials (Dopplung aufgrund zweifacher Suche)
29.	UNIVERSITY COLLEGE LONDON-JOINT UCLH/UCL BIOMEDICAL UNIT A Phase II Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy of Mexiletine in Patients with	Ausschlußgrund: Duplikat aus EUClinicalTrials.gov.

	Non-Dystrophic Myotonia. (2009-011184-36). (Stand: 02.11.2018),	(Dopplung aufgrund zweifacher Suche)
Gefunden bei ICTRP der WHO		
30.	CHICTR-TRC-14004180 2014. Stratified-block Randomized, Double-blind, Positive and Placebo-controlled, Multicenter and Re-evaluation of post-marketing Traditional Chinese Medicine Clinical Trial for VPB Treated with MSN Capsule. (ChiCTR-TRC-14004180). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: ventricular premature beat.
31.	EUCTR2010-024026-38-NL 2011. Combining N-of-1 trials to estimate population clinical effectiveness of drugs using Bayesian hierarchical modeling. The case of Mexilitin for patients with Non-Dystrophic Myotonia. - Mex vs. placebo in NDMs. (EUCTR2010-024026-38-NL). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus EUClinicalTrials
32.	IRCT201109067488N1 2012. Effect of Mexiletine on depth of anesthesia. (IRCT201109067488N1). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2- Falsche Indikation: upper limb orthopedic surgery
33.	IRCT201210077488N4 2012. Effect of Mexiletine on spinal anesthesia with lidocaine. (IRCT201210077488N4). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: spinal anesthesia with lidocaine.
34.	JPRN-UMIN000006423 2011. The clinical trial to assess efficacy of mexiletine for amyotrophic lateral sclerosis. (JPRN-UMIN000006423). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: amyotrophic lateral sclerosis.
35.	JPRN-UMIN000026150 2017. Safety and efficacy of mexiletine hydrochroride in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) :a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. (JPRN-UMIN000026150). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)
36.	NCT00000464 1999. Cardiac Arrest in Seattle: Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation (CASCADE) <Acronym />. (NCT00000464). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
37.	NCT00000518 1999. Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) <Acronym />. (NCT00000518). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
38.	NCT00000793 1999. A Phase II/III Double-Blind Study of Amitriptyline and Mexiletine for Painful Neuropathy in HIV Infection. (NCT00000793). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
39.	NCT00001784 1999. Mexiletine for the Treatment of Focal Dystonia. (NCT00001784). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
40.	NCT00004647 2000. Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Mexiletine for Painful Diabetic Neuropathy <Acronym />. (NCT00004647). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
41.	NCT00383682 2006. Efficacy of Opioids and Mexiletine for the Treatment of Postamputation Pain. (NCT00383682). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.

42.	NCT01406873 2011. Clinical Efficacy Trial of Mexiletine for Myotonic Dystrophy Type 1. (NCT01406873). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
43.	NCT01717404 2012. Effects of Mexiletine on Colonic Transit in a Patient With Irritable Bowel Syndrome - Constipation (IBS-C). (NCT01717404). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
44.	NCT01811355 2013. Mexiletine for the Treatment of Muscle Cramps in ALS. (NCT01811355). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
45.	NCT01849770 2013. Mexiletine in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (SALS). (NCT01849770). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
46.	NCT02260388 2014. Patient Assisted Intervention for Neuropathy: Comparison of Treatment in Real Life Situations. (NCT02260388). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
47.	NCT02308748 2014. Ability of Late Sodium or Calcium Current Block to Balance the ECG Effects of Potassium Current Block. (NCT02308748). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
48.	NCT02561702 2015. Mexiletine for Muscle Cramps in Charcot Marie Tooth Disease. (NCT02561702). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
49.	NCT02781454 2016. Mexiletine in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. (NCT02781454). (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: Duplikat aus Clinicaltrials.gov.
Gefunden bei PharmNet.Bund		
50.	GILEAD SCIENCES, I. 2015. A Phase 3, Single-Blind Study to Evaluate the Effect of Eleclazine (GS-6615) on Shortening of the QT Interval, Safety, and Tolerability in Subjects with Long QT-3 Syndrome. (2014-000042-30) 2014-000042-30. (Stand: 02.11.2018),	Ausschlußgrund: A2 - Falsche Indikation: Long-QT-Syndrom.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STATLAND 2012

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von Mexiletinhydrochlorid zur Behandlung von Menschen mit nicht-dystropher Myotonie
Methoden		
3	Studiendesign	---
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-Behandlungsperioden Crossover-Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Mexiletinhydrochlorid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit nicht-dystropher Myotonie <u>Behandlungszuteilung:</u> Randomisierung der Reihenfolge der beiden Behandlungen für die 59 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Prüfzentrum. Behandlungsperiode 1: - Interventionsgruppe (N = 29): Mexiletinhydrochlorid (200 mg tid) - Vergleichsgruppe (N = 30) Placebo (200 mg tid) Behandlungsperiode 2: - Interventionsgruppe (N = 25): Placebo (200 mg tid) - Vergleichsgruppe (N = 29) Mexiletinhydrochlorid (200 mg tid) <u>Dauer der Behandlung:</u> Die Behandlungsdauer lag jeweils bei 4 Wochen in beiden Studienarmen für die jeweilige Behandlungsperiode 1 und 2, separiert durch eine 1-wöchige Wash-out Phase. <u>Cross-over:</u> Patienten in Interventions- und Vergleichsgruppe sind nach der ersten Behandlungsperiode und einer 1-wöchigen Wash-out Phase in die gegenteilige Intervention gewechselt.

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Informationen vorhanden.
4	Probanden / Patienten	---
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • ≥ 16 Jahre alt • Klinische Symptome oder Anzeichen von NDMs • Existenz myotoner Potentiale bei der Elektromyographie (EMG) Patienten, die Antimyotonika einnahmen, mussten die Medikamente für eine washout Periode einstellen, die dem 7-fachen der Halbwertszeit der Eliminierung vor ihrem baseline Besuch entspricht. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Andere neurologische Erkrankungen, die die Beurteilung von die Studienmessergebnisse beeinflussen könnten • Genetische Bestätigung von DM1 (mehr als 50 Wiederholungen des CTG) oder DM2 • Bestehende Herzleitungsstörungen, wie am EKG nachgewiesen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden Bedingungen: bösartige Arrhythmie oder Herzleitungsstörungen oder verlängertes QT-Intervall) • Bestehender permanenter Herzschrittmacher • Aktuelle Verabreichung eines der folgenden antiarrhythmischen Medikamente zur Behandlung einer Herzkrankheit: Flecainid, Encainid, Disopyramid, Procainamid, Chinidin, Propafenon oder Mexiletinhydrochlorid • Verabreichung von Medikamenten gegen Myotonie, wie Phenytoin und Flecainid, innerhalb von 5 Tagen nach Studienbeginn; Carbamazepin und Mexiletinhydrochlorid innerhalb von 3 Tagen nach Studienbeginn; oder Propafenon, Procainamid, Disopyramid, Chinidin und Encainid innerhalb von 2 Tagen nach Studienbeginn

4a Fortsetzung		• Verabreichung von Medikamenten, die Myotonie verursachen, einschließlich Fibratsäurederivate, Hydroxymethylglutaryl CoA-Reduktase Inhibitoren, Chloroquin und Colchicine • Nieren- oder Lebererkrankungen • Herzinsuffizienz • Anfall / Krampf Schwangerschaft oder Stillen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	7 neuromuskuläre Überweisungszentren in 4 Ländern (Kanada, Italien, UK, USA)

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsperiode 1: Interventionsgruppe (N = 29): Mexiletinhydrochlorid (200 mg), als Kapsel zur oralen Einnahme, dreimal täglich, über einen Zeitraum von 4 Wochen Vergleichsgruppe (N = 30): Placebo (200 mg), als Kapsel zur oralen Einnahme, dreimal täglich, über einen Zeitraum von 4 Wochen Behandlungsperiode 2: Interventionsgruppe (N = 25): Placebo (200 mg), als Kapsel zur oralen Einnahme, dreimal täglich, über einen Zeitraum von 4 Wochen Vergleichsgruppe (N = 29): Mexiletinhydrochlorid (200 mg), als Kapsel zur oralen Einnahme, dreimal täglich, über einen Zeitraum von 4 Wochen Eine 1-wöchige Washout-Phase wurde zwischen beiden Behandlungsperioden durchgeführt. Mexiletinhydrochlorid wurde vom Unternehmen TEVA Pharmaceutical käuflich erworben. Das Placebo war mikrokristallines Cellulose (Avicel PH 102). Mexiletinhydrochlorid und das Placebo wurden in der Forschungsapotheke der Universität von Iowa mit einer Kapsel der Farbe „swedish orange“ zum Zwecke der Verblindung verkapselt. Eine qualifizierte Person von Brecon inspizierte TEVA und die Forschungsapotheke der Universität von Iowa zum Zwecke der Einhaltung der europäischen Richtlinie. Das Testen des Medikamentenspiegels von Mexiletinhydrochlorid wurde im Mayo Medical Laboratory (Rochester, Minnesota) durchgeführt. Zufallsstichproben des Medikamentenspiegels wurden vor Untersuchungsterminen, zu Beginn und am Ende der Wochen 4, 5 und 9 erfasst.

5 Fortsezung		Die Teilnehmer nahmen an fünf Untersuchungsterminen teil, die beim Screening und in den Wochen 0, 4, 5 und 9 stattfanden. Das Screening umfasste Blut- und Urinproben, Elektrokardiogramm (EKG) sowie eine Anamnese umfassen. Bei den restlichen Untersuchungsterminen wurden eine körperliche Untersuchung, ein Griff-Test, Belastungstests, Nervenleitfähigkeitstests und Blutabnahmen, Fragebögen und Elektromyographie (EMG) durchgeführt. Das EKG wurde in den Wochen 4, 5 und 9 wiederholt. Während der gesamten Studie wurden die Teilnehmer täglich angerufen, um ihre Symptome zu melden.
6	Zielkriterien	---

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> Schweregrad der Muskelsteifheit, die von den Teilnehmern in Woche 3 und 4 jeder Behandlungsperiode über das telefonische Datenerfassungssystem „interactive voice response (IVR) – Tagebuch“ berichtet wurde. Die Teilnehmer riefen an, um über die Schwere der Symptome auf einer Skala von 1 bis 9 zu berichten, wobei 1 das minimale und 9 das schlechteste war, was je erlebt wurde (kein Symptom = 0 für die Analyse; für die Analyse wurde der durchschnittliche Schweregrad der Muskelsteifheit für jeden Teilnehmer aus den täglichen Anrufen in den Wochen 3-4 jeder Behandlungsperiode berechnet). Der Schweregrad der Muskelsteifheit wurde mittels des telefonischen IVR-Systems täglich über die gesamte Studiendauer von 9 Wochen erhoben. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> 1. Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit - Patienten berichteten diesen Endpunkt in Form des telefonischen Datenerfassungssystems „IVR-Tagebuch“ in Woche 3 und 4 jeder Behandlungsperiode - Schmerz, Schwäche, Müdigkeit wurden auf einer Skala von 1-9 gemessen, wobei 1 das minimale, 9 das Schlimmste war, was je erlebt wurde (kein Symptom = 0 für die Analyse; für die Analyse wurde der durchschnittliche Schweregrad der Muskelsteifheit für jeden Teilnehmer aus den täglichen Anrufen in den Wochen 3-4 jeder Behandlungsperiode berechnet) 2. Myotonie, klinisch beurteilt (die Teilnehmer wurden gebeten, ihre Augen für 5 Sekunden geschlossen zu halten, sie dann schnell zu öffnen und 5 Sekunden lang eine feste Faust zu machen, und diese wieder schnell zu öffnen). Fünf Versuche mit jedem Manöver wurden bei jedem Besuch nacheinander durchgeführt und die Zeit wurde mit einer Stoppuhr gemessen. 3. Quantitatives Maß der Handgriffmyotonie wurde mit einem handelsüblichen Griff-Dynamometer und einem computergestützten Erfassungssystem ermittelt. Es wurden die maximalen freiwilligen

		Kontraktionen nach erzwungenem rechtem Handgriff aufgezeichnet und die Zeit zum Entspannen von 90 % bis 5 % der maximalen Kraft mit Hilfe der automatisierten Analysesoftware „Quantitative Muscle Assessment software“, (Version 3.4; QMA Systems, Inc., The Computer Source, Atlanta, Georgia) bestimmt (Zeitpunkte: Wochen 4 und 9). (Logigian et al., 2005, Moxley III et al., 2007) 4. Maximale Abnahme des Aktionspotenzials der Verbundmuskulatur nach kurzem und langem Training wurde wie zuvor beschrieben bestimmt (Zeitpunkte: Wochen 4 und 9). 5. Myotonie auf der Nadelelektromyographie wurde auf einer Skala von 1 bis 3 in den rechten Abduktor digiti minimi und rechten Tibialis anterior eingestuft. - Zeitpunkte: Wochen 4 und 9 - Gemessen wird die Menge der bei der Nadeluntersuchung vorhandenen Myotonie durch Zuweisung einer Zahl 1-3, wobei 1 die minimale Stärke der Myotonie auf dem Nadelstab und 3 die maximale Stärke der auf dem Nadelstab vorhandenen Myotonie ist. 6. Körperliche Funktionalität: Handgriff- und Augenschließ-Myotonie in Sekunden - Zeitpunkte: Wochen 4 und 9 - Die Zeit, um die Faust/Auge nach einem erzwungenen Handgriff/Augenschließen zu öffnen 7. Short Form (SF-) 36 - Zeitpunkte: Wochen 4 und 9 - Der SF-36 ist ein häufig genutzter, valider Fragebogen zur Beurteilung der krankheitsübergreifenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten. Er umfasst 8 Dimensionen, die sich in die mentale (mentale Summenskala, Mental component summary, MCS) und körperliche Gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Summenskala, Physical component summary, PCS) einordnen lassen. Während die körperliche Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den 4 Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung besteht, setzt sich die mentale Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den

		Dimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden zusammen. - Die Berechnung der Werte folgt dem SF-36v2 3rd Edition Handbuch: a) der Dimensionswert wird mit einem spezifischen Koeffizienten multipliziert, b) zu einem Skalenrohwert addiert und c) der Skalenrohwert in einen Wert von 0 – 100 transformiert (Ware et al., 2008). Beide Skalen (PCS/MCS) umfassen den Wertebereich von 0 (schlechteste vorstellbare Lebensqualität) bis 100 (beste vorstellbare Lebensqualität). Negative Veränderungen zum Studienende bedeuten folglich eine Verschlechterung der Symptomatik. Die Version 2.0 des SF-36 wurde durch Morfeld et al. Im deutschen Versorgungskontext validiert (Morfeld et al., 2005). Der Schwellenwert von 5 Punkten wird vom G-BA als angemessenes Kriterium genannt (Norman et al., 2003, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017). Das Handbuch des SF-36v2 beschreibt als Responderkriterium auf Patientenebene für den PCS 3,4 Punkte und für den MCS 4,6 Punkte (Ware et al., 2008). 8. Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen an individualisierter neuromuskulärer Lebensqualität (INQoL, individualized neuromuscular quality of life) (mITT Population) a. Zeitpunkte: Wochen 4 und 9 b. Der INQoL-Fragebogen besteht aus 4 Hauptdomänen, die in 10 Subdomänen unterteilt sind(Seesing et al., 2015, Vincent et al., 2007). Jede Subdomäne besteht aus Fragen mit 3 bis 14 Items, wobei die Antworten auf einer 7-Punkte-Likert-Skala angegeben sind. Rohdaten werden für jede Subdomäne in eine Punktzahl von 0-100 konvertiert, wobei eine höhere Punktzahl eine größere, negative Auswirkung auf die Lebensqualität bedeutet mit Ausnahme der Domäne Behandlungseffekt, wo ein höherer Wert eine positive Auswirkung bedeutet. Die 4 Hauptdomänen des INQoL umfassen Symptome (Subdomänen: Schwäche, Blockade, Schmerz und Müdigkeit); Leben (Subdomänen: Aktivitäten,

		Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen und Körperbild); Behandlungseffekte (Subdomänen: wahrgenommene und erwartete Behandlungseffekte); und allgemeine Lebensqualität, eine Zusammenfassung der Bereiche der 5 Subdomänen (Aktivitäten, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen und Körperbild). Der INQoL-Fragebogen wurde für Erwachsene mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen einschließlich myotoner Dystrophie und nicht-dystropher Myotonien validiert (Sansone et al., 2012, Vincent et al., 2007).

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Informationen vorhanden
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Rekrutierungszahl: 60 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 59 Die Fallzahl wurde für den primären Endpunkt „Schweregrad der Muskelsteifheit“ bestimmt. Basierend auf einem Randomisierungs-Verhältnis von 1:1 ergab sich so ein Minimum von 54 zu rekrutierenden Patienten. Es wurde eine Effektstärke für den primären Endpunkt von ¼ einer Standardabweichung (SD) („within-participant“) mit einer Power von 93 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Die Effektstärke von ¼ einer SD wurde aufgrund der vorläufigen Annahmen in der Simulation konservativ gewählt, um das unbekannte Ausmaß der Teilnehmeradhärenz zu kompensieren und um eine ausreichend große Fallzahl für die sekundären Endpunkte „patientenberichtete Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit mittels IVR Tagebuch“ aufweisen zu können. Die Abweichung der Power war auf die Variation des Grades der „between-participant“ SD zurückzuführen; größere SDs senkten die Power, da der Effekt in der aktiven Behandlungsperiode für low-severity Scores nicht kleiner 0 betragen kann. Die Simulationen basierten auf 500 Monte-Carlo-Simulationen, einem Mittelwert für die Placebogruppe von 3, einer SD von 1,5 für „within-participant“ Vergleiche, und einem SD von 1,5 bis 3,0 für „between-participant“ Vergleiche.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Informationen vorhanden
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	---
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe einer computer-generierten permutierten Blockstruktur.

8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine permutierte Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1, zunächst mit einer Blockgröße von 4, gegen Studienende mit einer Blockgröße von 2. Die Randomisierung war stratifiziert nach Studienzentrum.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jedem Teilnehmer wurde eine „Kit“ Nummer zugeordnet. In diesem Kit gab es nur 2 Medikamentenflaschen („A“ für Periode 1 und „B“ für Periode 2). Nur 1 Flasche wurde jeweils an den Patienten ausgegeben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral im Data Management Coordinating Center (University of South Florida, Tampa, USA).
11	Verblindung	---
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Mexiletinhydrochlorid (200 mg) wurde oral als Kapsel verabreicht. Placebo (200 mg) wurde ebenfalls oral als Kapsel verabreicht.
12	Statistische Methoden	---

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt: 1. Modified intention-to-treat-Population - Auswertung gemäß intention-to-treat Prinzip, das modifiziert wurde, um fehlende Werte zu entfernen, bei denen ein zufälliges Fehlen angenommen wurde. Für die Analysen zum Behandlungseffekt wurde das lineare Mixed-Effekt-Modell (Zufallseffekt für den Teilnehmer, unabhängige und identisch verteilte Zufallsfehler innerhalb des Teilnehmers) verwendet, um jeden Periodeneffekt auszugleichen und Daten von Dropouts einzubeziehen. Eine Voraussetzung für die Erstellung gültiger Wald-Tests ist, dass die Residuen normalverteilt sind. Um dieser Annahme zu genügen, wurden die täglich berichteten IVR-Schweregrade (mit den 4 Kategorien Muskelsteifheit, Schmerz, Müdigkeit und Schwäche) durch die Wochenmittelwerte ersetzt. QQ-Plots bestätigten, dass diese Annahme erfüllt war. Für den primären Endpunkt war der Wald-Test der Behandlungssequenz-Gruppenvariablen (Behandlungsgruppe) signifikant (Schätzer 0,997; p = 0,04). Der Test zum Carry-over-Effekt wurde als signifikant angesehen, wenn p < 0,10 galt. Der SF-36 und die Muskelsteifheit wurden pro Periode berichtet. Die meisten Konfidenzintervalle wurden auf übliche Weise unter Verwendung des Standardfehler (SE) der vorgenommenen Schätzung aus den Modellergebnissen berechnet; die Ausnahmen waren die Endpunkte, die eine log Transformation erforderten, für die ein Bootstrap Konfidenzintervall berechnet wurde. Die Effektgröße errechnete sich aus der Schätzung des Behandlungseffekts dividiert durch die „within-participant“ SD. Der Log-Likelihood-Test wurde verwendet, um zu testen, ob der gesamte Behandlungseffekt innerhalb der Mutationsklasse variiert. Für die elektrographische Beurteilung der Myotonie wurde die Punktzahl in einen numerischen Wert konvertiert (fehlt = 0, 1+ = 1, 2+ = 2 und 3+ = 3). Der Endpunkt war die Summe der numerischen Werte zweier Muskeln. Das mixed-Modell wurde zwar verwendet, um durchschnittliche Schätzer bereitzustellen. Dennoch wurde der paired Wilcoxon-Test verwendet, um die Hypothesen zum Behandlungseffekt zu testen. Folgende

		Transformation wurde angewendet, um die Normalitätsannahme für die klinische Zeit des Handgriffs- und des Augenschließens zu erfüllen: log (t_i + 0,1). In ähnlicher Weise erforderte eine quantitative Handgriffmyometrie eine log (t_i) Transformation; das Modell enthielt einen linearen Term für die sogenannte „grip sequence number“ und einen sog. „nested random effect“ für die trial number. Die p-Werte waren zweiseitig und die statistischen Hypothesentests verwendeten einen Fehler vom Typ I (Alpha) von 0,05 mit Ausnahme des Tests zum Carry-over-Effekt. Alle anderen p-Werte, die in dieser Studie berichtet wurden, beziehen sich auf sekundäre Endpunkte und sind nicht für multiples Testen adjustiert. Alle statistischen Berechnungen wurden unter Verwendung der TIBCO Spotfire S+ Software durchgeführt (Version 8.1, TIBCO Software Inc.).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Informationen vorhanden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	---
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Behandlungsperiode 1:</u> a. Anzahl der randomisierten Patienten: - Mexiletinhydrochlorid: n = 29 - Placebo: n = 30 b. Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Mexiletinhydrochlorid: n = 25 - Placebo: n = 29 <u>Behandlungsperiode 2:</u> a. Anzahl der randomisierten Patienten: - Mexiletinhydrochlorid: n = 25 - Placebo: n = 29 b. Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Mexiletinhydrochlorid: n = 23 - Placebo: n = 29 <u>Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten:</u> - Mexiletinhydrochlorid: n = 28 - Placebo: n = 29

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Behandlungsperiode 1:</u> Anzahl der Patienten, die die Therapie beendet hatten: 1. Mexiletinhydrochlorid: 4 von 29 (13,79 %) - Migräne: n = 1 - Gastrointestinale Störung: n = 1 - Mangelnde Adhärenz mit Visiten: n = 1 - Keine Kommunikation mit IVR System: n = 1 2. Placebo: 1 von 30 (3,33 %) - Keine Kommunikation mit IVR System: n = 1 <u>Behandlungsperiode 2:</u> Anzahl der Patienten, die die Therapie beendet hatten: 1. Mexiletinhydrochlorid: 2 von 25 (8,0 %) - Keine Kommunikation mit IVR System: n = 2 2. Placebo: - Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse ausgeschlossen wurden: 1. Mexiletinhydrochlorid: 1 von 29 (3,45 %) - Nichtanruf des IVR-Systems in beiden Behandlungsperioden: n = 1 2. Placebo: 1 von 30 (3,33 %) - Nichtanruf des IVR-Systems in beiden Behandlungsperioden: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	---
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studiendauer war zwischen 23.12.2008 und 30.03.2011. Publikation: „Der Rekruierungszeitraum war zwischen 23.12.2008 und 25.01.2011.“
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Informationen vorhanden.
A: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

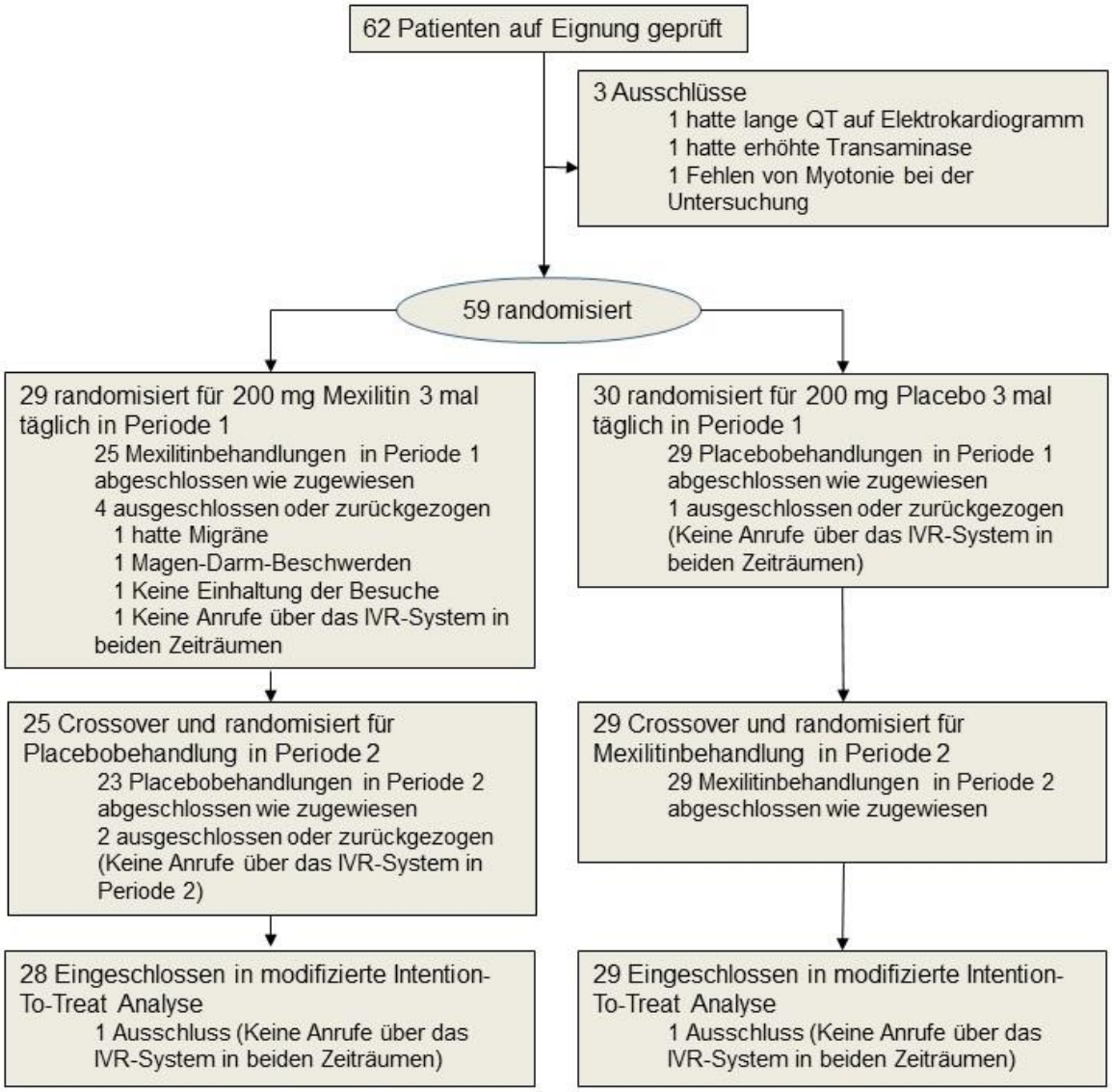


Abbildung 2: Patientenfluss für STATLAND 2012, nach Statland et al. (2012a), eigene Übersetzung.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYOMEX

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletinhydrochlorid zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit nicht-dystropher Myotonie (NDM)
Methoden		
3	Studiendesign	---
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, 2-Behandlungsperioden Crossover-Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletinhydrochlorid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Myotonia congenita (MC) und Paramyotonia congenita (PC). <u>Behandlungszuteilung:</u> Randomisierung der Reihenfolge der beiden Behandlungen für die 25 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Institution. <u>Behandlungsperiode 1:</u> - Interventionsgruppe (N = 12): Mexiletinhydrochlorid - Vergleichsgruppe (N = 13): Placebo <u>Behandlungsperiode 2:</u> - Interventionsgruppe (N = 13): Placebo - Vergleichsgruppe (N = 12): Mexiletinhydrochlorid <u>Dauer der Behandlung:</u> Die Behandlungsdauer lag jeweils bei 18-22 Tagen in beiden Studienarmen für die jeweilige Behandlungsperiode 1 und 2, separiert durch eine 4-8-tägige Wash-out Phase. Patienten erhielten das aktive Produkt nur für eine einzige Behandlungsperiode. <u>Cross-over:</u> Patienten in Interventions- und Vergleichsgruppe sind nach der ersten Behandlungsperiode und einer 4-8-tägigen Wash-out Phase in die gegenteilige Intervention gewechselt.

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	- Es gab keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn. Nachfolgend werden alle Änderungen des Studienprotokolls erläutert. Das durchgeführte Protokoll 2.0 ist beigefügt (MYOMEX (CSP), 2013a). Die Vorgängerversion 1.3 ist in Modul 5 unter den Studienberichten beigefügt. Die Vorgängerversionen des CSP 1.0 bis 1.2 liegen dem pharmazeutischen Unternehmer, der nicht Sponsor der Studie war, nicht vor. Die Änderungen als detaillierte Historie sind im CSR beschrieben (MYOMEX (CSR), 2017a). Das Studienprotokoll wurde viermal geändert. Das ursprüngliche Protokoll wurde vom sog. Comité de protection des personnes (CPP) Ile de France I (Protokoll Version 1.1 vom 27.07.2010, genehmigt am 24.08.2010) und von der sog. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) (Protokoll Version 1.2 vom 18.10.2010, genehmigt am 27.10.2010) genehmigt. Vor Studienbeginn wurde das Protokoll geändert, um eine EKG-Auswertung nach Behandlungsbeginn hinzuzufügen, basierend auf einer Anfrage der Afssaps (Änderung 1 zu Protokoll Version 1.3 vom 22.11.2010, genehmigt am 06.12.2010). Nach Studienbeginn (06.06.2011) wurde das Patienteninformationsblatt aktualisiert, um das EKG-Verfahren näher zu erläutern (Änderung 2 zu Protokoll Version 1.3, genehmigt am 06.09.2011). Am 24.10.2011 gab es einen neuen sog. Hauptprüfarzt („principal investigator“) im Studienzentrum Nizza (Änderung 3 zu Protokoll Version 1.3, genehmigt am 24.10.2011). Schließlich wurde das Protokoll im Juli 2013 geändert, um den Rekrutierungszeitraum und die Studiendauer zu verlängern (Änderung 4 zu Protokoll Version 2.0 vom 24.06.2013, genehmigt am 09.07.2013). Da die Änderungen 2 und 3 keine substanziellen Änderungen des Studienprotokolls hervorriefen, erfolgte keine Erstellung eines neuen Studienprotokolls zum Zeitpunkt dieser Änderungen.
4	Probanden / Patienten	---

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Genetisch eindeutig identifizierte Diagnose von MC und PC - Männliche und weibliche Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, die in der Lage waren, die Studienbedingungen einzuhalten - Teilnehmer, bei denen die Symptome der Myotonie schwerwiegend genug waren, um eine Behandlung zu rechtfertigen. Der Schweregrad basierte auf: o Klinische Kriterien: Myotonie wurde als schwerwiegend angesehen, wenn sie mindestens 2 Segmente einschloss (obere Extremität, untere Extremität oder Gesicht) o Invaliditätskriterium: Myotonie wurde als schwerwiegend angesehen, wenn Patienten die Auswirkungen der Myotonie bei mindestens 3 der 7 Items bzgl. Alltags-Aktivitäten auf der Invaliditäts-Skala des CMS angezeigt haben o Daher waren Patienten, bei denen myotone Symptome schwerwiegend genug waren, um eine Behandlung zu rechtfertigen, jene Patienten mit Myotonie, die mindestens 2 Segmente einschlossen und die sich auf mindestens 3 Alltags-Aktivitäten auswirkten - Teilnehmer, die therapienaiv waren oder die Mexiletinhydrochlorid in wirksamer Dosierung erhielten und zustimmten, die Behandlung mindestens 4 Tage vor dem Studieneinschluss abzubrechen - Schwangerschaft: nicht gebärfähige Frauen (d.h. postmenopausal oder chirurgisch sterilisiert) oder solche, die ein medizinisch anerkanntes Kontrazeptivum verwenden - Normale Herzuntersuchung durch einen Kardiologen einschließlich Elektrokardiogramm (EKG) und Herzultraschall (falls nicht innerhalb von 3 Monaten vor der Studie bereits schon durchgeführt) Ausschlusskriterien: - Interkurrentes (wie z.B. ein von einer anderen Krankheit hinzukommendes) Ereignis, das die Muskelfunktion beeinträchtigen könnte (Infektion, Trauma, Fraktur usw.) - Renale, hepatische, respiratorische, Schilddrüsen-, andere neuromuskuläre oder Herzerkrankungen, die für eine Mexiletinhydrochloridbehandlung als Kontraindikation gelten o-

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der die klinische Beurteilung von Mexiletinhydrochlorid in dieser Studie beeinträchtigen würden - Verwendung eines der folgenden Medikamente, die die Muskelfunktion beeinträchtigen können: Diuretika, Antiepileptika (Natriumkanalblocker), Antiarrhythmika, Kortikosteroide und Beta-Blocker - Allergie gegen Mexiletinhydrochlorid
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	6 Studienzentren in Frankreich (Paris, Lyon, Marseille, Nizza, Nantes, Anger)

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsperiode 1: Interventionsgruppe (N = 12): Grundsätzlich wurde gemäß routinemäßiger Praxis therapiert, d.h. die Behandlung wurde mit 200 mg / Tag begonnen und mit einer Dosissteigerung von 200 mg alle 3 Tage nach oben titriert, um eine maximale Dosis von 600 mg / Tag innerhalb einer Woche zu erreichen. Dem Studienbeginn voran ging eine 4-8-tägige „Baseline Phase“, um restliches Mexiletinhydrochlorid von potentiell vorangegangenen Behandlungen zu eliminieren und somit in beiden Studienarmen dieselbe Baseline zu gewährleisten. Anschließend erfolgte die Randomisierung der Patienten in Interventions- und Vergleichsgruppe. Die Patienten nahmen eine Mexiletinhydrochlorid-Kapsel einmal täglich (200 mg) für 3 Tage (Tag 1 bis Tag 3 oder Tag 22 bis Tag 24, abhängig von der Behandlungsperiode), dann eine Kapsel zweimal täglich (400 mg) für 3 Tage (Tag 4 bis Tag 6 oder Tag 25 bis Tag 27) und schließlich eine Kapsel dreimal täglich (t.i.d.) (600 mg) bis zum Ende des Zeitraums (Tag 7 bis Tag 17 oder Tag 28 bis Tag 38). Mexiletinhydrochlorid sollte möglichst vor Beginn einer Mahlzeit oral eingenommen werden. Vergleichsgruppe (N = 13): Das Placebo war im Aussehen identisch zu Mexiletinhydrochlorid und wurde im selben Dosierungsschema wie Mexiletinhydrochlorid verabreicht. Behandlungsperiode 2: Interventionsgruppe (N= 13): Das Placebo war im Aussehen identisch zu Mexiletinhydrochlorid und wurde im selben Dosierungsschema wie Mexiletinhydrochlorid verabreicht. Vergleichsgruppe (N = 12): siehe Dosierungsschema bei Interventionsgruppe in Behandlungsperiode 1. Die Behandlungsdauer lag jeweils bei 18-22 Tagen in beiden Studienarmen für die jeweilige Behandlungsperiode 1 und 2, separiert durch eine 4-8-tägige Wash-out Phase. Patienten in Interventions- und Vergleichsgruppe sind nach der ersten Behandlungsperiode und einer 4-8-tägigen Wash-out Phase in die gegenteilige Intervention gewechselt. Patienten erhielten das aktive Produkt nur für eine einzige Behandlungsperiode.

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Identität der Prüfpräparate (Mexiletinhydrochlorid und Placebo): - Hersteller : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) - Das Studienmedikament wurde gemäß den Anforderungen der Good Manufacturing Practice (GMP) hergestellt - Darreichungsform: Kapsel - Bestandteile der Formulierung: o Mexiletinhydrochlorid (nur bei Mexiletin) o Maisstärke o Wasserfreies kolloidales Siliciumdioxid o Magnesiumstearat o Erythrosin o Indigokarmin o Gelatine o Titandioxid - Dosis: Mexiletinhydrochlorid (200 mg), Placebo: nicht anwendbar - Chargennummer: o “Blinde” Charge: UEC666A01 o Tatsächliche Charge: 10M076 (Mexiletinhydrochlorid), 10M075 (Placebo) - Ablaufdatum: o “Blinde” Charge: 31.03.2014 o Tatsächliche Charge: 31.03.2014
6	Zielkriterien	---

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: Wert für den Schweregrad der Muskelsteifheit, der von den Patienten mithilfe einer Visuellen Analogskala (VAS, 0 – 100 mm) berichtet wurde. Eine VAS ist eine Selbsteinschätzungsskala und als absolutes Maß konstruiert, mit einer 100 mm geraden horizontalen Linie, die die Endpunkte ‚keine Steifheit' und ‚schlimmstmögliche Steifheit' aufweist. Die Antworten der Patienten werden auf der Linie zum nächsten Millimeter (einer 100-Punkte-Skala) bewertet. Die Bewertung erfolgte zu Behandlungsbeginn und an den Tagen 18, 22 und 39. Sekundäre Endpunkte: 1. Körperliche Funktionalität: Mobilität, erfasst mithilfe des „chair test": Die Zeit, die benötigt wird, um von einem Stuhl aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder zu setzen (mITT- und PP-Populationen) 2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen an individualisierter neuromuskulärer Lebensqualität (INQoL, individualized neuromuscular quality of life) (mITT und PP Populationen) - Der INQoL-Fragebogen besteht aus 4 Hauptdomänen, die in 10 Subdomänen unterteilt sind (Seesing et al., 2015, Vincent et al., 2007). Jede Subdomäne besteht aus Fragen mit 3 bis 14 Items, wobei die Antworten auf einer 7-Punkte-Likert-Skala angegeben sind. Rohdaten werden für jede Subdomäne in eine Punktzahl von 0-100 konvertiert, wobei eine höhere Punktzahl eine größere, negative Auswirkung auf die Lebensqualität bedeutet mit Ausnahme der Domäne Behandlungseffekt, wo ein höherer Wert eine positive Auswirkung bedeutet. Die 4 Hauptdomänen des INQoL umfassen Symptome (Subdomänen: Schwäche, Blockade, Schmerz und Müdigkeit); Leben (Subdomänen: Aktivitäten, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen und Körperbild); Behandlungseffekte (Subdomänen: wahrgenommene und erwartete Behandlungseffekte); und allgemeine Lebensqualität, eine Zusammenfassung der Bereiche der 5 Subdomänen (Aktivitäten, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen und Körperbild). Der INQoL-Fragebogen wurde für Erwachsene mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen einschließlich myotoner Dystrophie und nicht-dystropher Myotonien validiert (Sansone et al., 2012, Vincent et al., 2007).

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Index zur allgemeinen klinischen Beurteilung (Clinical Global Impression, CGI) der Wirksamkeit in den mITT- und PP-Populationen. Die Wirksamkeit wurde auf einer 4-Punkte-Bewertungsskala (gut, fair, schlecht, keine) von den Patienten und dem Prüfarzt bewertet. 4. Patientenpräferenz zwischen 2 Behandlungsperioden in den mITT- und PP-Populationen. 5. Anzahl der nicht-tolerierbaren Zunahme des Schweregrads der Myotonie, die den Widerruf der Einwilligungserklärung seitens des Patienten bedingt hat. 6. Messung der Amplitudenverringerung des zusammengesetzten Muskelaktionspotentials (compound muscle action potential, CMAP), das vom „abductor digiti minimi „(ADM)-Muskel nach wiederholten kurzen Belastungstests bei Raumtemperatur und Kälteexposition aufgezeichnet wurde. Die EMG-Untersuchungen wurden mithilfe standardisierter EMG-Protokolle durchgeführt, die kürzlich entwickelt wurden und eine reproduzierbare und schmerzfreie Methode darstellen, um Skelettmuskel elektrophysiologisch zu beurteilen. Messungen von CMAP-Amplituden wurden ausschließlich in der mITT-Population berichtet. 7. Score auf der klinischen Myotonie-Ratingskala (CMS, clinical myotonia rating scale) für den klinischen Schwere- und patientenberichteten Invaliditätsgrad der Myotonie - Diese Skala umfasst 2 Sektionen: eine Myotonie-Schweregradskala basierend auf einer Untersuchung des Patienten und eine Invaliditätsskala basierend auf der Sicht des Patienten bezüglich der Behinderung bei Aktivitäten des täglichen Lebens. Der Schweregrad der Myotonie war die Summe der individuellen Punktzahlen für jede der 8 Körperregionen (Augenlider, Augen, Kauen und Schlucken, Arme (links und rechts), Beine (links und rechts) und Atemmuskeln). Die individuelle Punktzahl für jede Körperregion war das Produkt zweier Faktoren: dem sogenannten ‚provoking factor' und dem Schweregrad. Die Invaliditätsskala umfasst Bewertungen für 7 Aktivitäten des täglichen Lebens (Sprache, Handschrift, Ernährung, Hygiene, Anziehen, Gehen und Treppen auf- und absteigen). Der Min-Max-Bereich ist 0-104 auf der Schweregradskala

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und 0-27 auf der Invaliditätsskala, wobei 0 einer normalen Situation in allen bewerteten Items entspricht. Für die Validierungsstudie bzw. reliability study des CMS wurden die Patienten von 2 klinischen Prüfärzten zu 2 verschiedenen Zeitpunkten der Untersuchung zu Behandlungsbeginn bewertet und eine der Untersuchungen wurde gemäß einem Standardformat als Video aufgenommen. Wenn die Skala valide ist, sollten steigende Punktzahlen sowohl mit dem klinischen Eindruck der Schwere der Myotonie als auch mit der zunehmenden Behinderung der Aktivitäten im täglichen Leben korrelieren. Falls die Skala zuverlässig ist, sollte derselbe Prüfer die gleiche Punktzahl zu unterschiedlichen Zeitpunkten unter Verwendung von Videoaufzeichnungen erhalten (Intra-rater-Reliabilität). Darüber hinaus sollten verschiedene Prüfer bei denselben Patienten ähnliche Punktzahlen erhalten (Inter-Rater-Reliabilität). Intra- und Interrater-Reliabilität wurden mit gewichteten Kappa-Koeffizienten für einzelne Items analysiert. Intraclass-Koeffizienten wurden für Summenwerte berechnet. Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten wurden für die Beurteilung der Korrelation von Lebensqualität und dem Wert der Muskelsteifheit verwendet. 8. Mexiletinhydrochlorid-Plasmakonzentrationen - Blutproben zur Bestimmung von Mexiletinhydrochlorid-Plasmakonzentrationen wurden an folgenden Tagen gesammelt: o Am ersten Tag jeder Behandlungsperiode vor der ersten Behandlungsdosis o Am Ende jeder Behandlungsperiode, vor und 2 Stunden nach der morgendlichen Einnahme (Mexiletinhydrochlorid oder Placebo). - Eine 7-ml-Blutprobe wurde in heparinisierten Röhrchen gesammelt, sofort bei 4 Grad Celsius zentrifugiert (10 Minuten bei 1500 g) und bis zur Analyse bei -20 Grad Celsius eingefroren gelagert. 9. Entwicklung über die Zeit für den Wert der Muskelsteifheit. Patienten haben den Wert der Muskelsteifheit am Morgen der Tage 4 und 7 gemessen, da sich zu diesen Zeitpunkten die Dosierung änderte. 10. Prozentsatz der Patienten mit einer absoluten VAS-Änderung ≥ 50 mm im Vergleich zu

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsbeginn. Die Patienten mit einem Wert der Muskelsteifheit < 50 mm bei Behandlungsbeginn wurden aus der Analyse entfernt. <u>Sicherheitsendpunkte:</u> 1. Unerwünsche Ereignisse (UE): Frequenz und Schweregrad - Ein UE ist ein unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten oder einem Teilnehmer eines klinischen Forschungsprojekts, dem ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wird und das Ereignis nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines Laborbefundes), eines Symptoms oder einer Krankheit sein, die zeitweilig mit der Verwendung eines Arzneimittels verbunden sind, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht oder nicht. - Alle UE, die während der Studie aufgetreten sind, wurden im sog. case report form (CRF) aufgezeichnet. Der Prüfarzt bewertete den Schweregrad des UE anhand der folgenden Kategorien: leicht, mittelschwer oder schwer. - Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei irgendeiner Dosis auftritt und folgende Charakteristika aufweist: o resultiert im Tod o ist lebensbedrohlich (jedes AE, das den Patienten einem unmittelbaren Todesrisiko aufgrund der Reaktion aussetzt, d. h. es ist keine Reaktion, die einen Todesfall ausgelöst haben könnte, wenn sie in einer ernsteren Form aufgetreten wäre o benötigt Hospitalisierung oder Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthalts o resultiert in anhaltender oder erheblicher Behinderung o ist eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler 2. Veränderungen der klinischen Laborwerte - Blutproben (15 ml) für klinische Chemie und hämatologische Tests wurden bei Screening (V1) und an den Tagen 18 und 39 gesammelt. Darüber hinaus sollten Blutproben im Falle eines vorzeitigen

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Entlassungsbesuchs und bei einem außerplanmäßigen Besuch (falls erforderlich) gesammelt werden. - Die folgenden Variablen wurden bewertet: komplettes Blutbild, Chlorid, Gesamtkohlendioxid, Natrium, Kalium, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatininämie, alkalische Phosphatase, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyl-Transferase, Schilddrüsen-stimulierendes Hormon und T4-Hormon. - Der Prüfarzt überprüfte alle klinischen Laborergebnisse. Alle Ergebnisse von klinischen Labortests, die außerhalb des lokalen Studienzentren-Radius‘ lag, wurden vom Prüfarzt anhand folgender Kategorien interpretiert: normal; abweichend, aber nicht klinisch signifikant; abweichend und klinisch signifikant. - Ein Labor-Testergebnis, das sich im Vergleich zu dem Ausgangswert signifikant verschlechtert hatte, wurde im CRF als UE aufgezeichnet und wurde entweder als abweichend und nicht klinisch signifikant oder abweichend und klinisch signifikant im Labor-CRF aufgezeichnet. Ein UE entsprach einem abweichenden Labor- oder Diagnostiktest (bestätigt durch wiederholendes Testen), der zum Widerruf der Einwilligung des Patienten zur Studie, zur endgültigen Beendigung der Behandlung mit dem Studienmedikament oder zur erforderlichen medizinischen Behandlung oder weiteren diagnostischen Untersuchung führte. 3. Veränderungen der Vitalzeichen - Vitalzeichen wurden bei allen Besuchen gemessen und enthielten o Systolischer Blutdruck (mmHg) o Diastolischer Blutdruck (mmHg) o Herzfrequenz (HR) (Schläge pro Minute) o Gewicht (kg) - Jeder Vitalwert, der vom Prüfarzt als klinisch signifikante Veränderung (Verschlechterung) im Vergleich zu einem Ausgangswert bewertet wurde, wurde als UE betrachtet, im CRF aufgezeichnet und überwacht. 4. EKG - Für die Messung wurde folgendes EKG-Gerät an folgenden Tagen verwendet:

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ 12-Kanal-EKG bei Screening (alle Patienten), Tag 1 (für nicht-naive Patienten nur vor der Einnahme der Studienmedikation), und den Tagen 18 und 39. ○ Tragbares EKG-Gerät: • An den Tagen 1 und 22, vor und 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation. • An den Tagen 18 und 39. • Patienten nahmen das tragbare EKG-Gerät mit nach Hause und wurden angewiesen, ein EKG 7 Tage nach der ersten Einnahme der Studienmedikation für jeden Behandlungszeitraum (entsprach den Tagen 8 und 29) durchzuführen. Das tragbare EKG-Gerät wurde von CARDIATEL zur Verfügung gestellt, einem Hersteller, der auch den Informationstransfer sicherstellte. Die EKG-Daten, die der Patient mithilfe des tragbaren Geräts aufgezeichnet hatte, wurden per Telefon an einen Kardiologen übertragen, der die Daten interpretierte und die Ergebnisse in Echtzeit an den Prüfarzt per E-Mail schickte. 5. Index zur allgemeinen klinischen Beurteilung (CGI) der Sicherheit - Dieser wurde an den Tagen 18 und 39 beurteilt. Die Sicherheit wurde von den Patienten und dem Prüfarzt auf einer 4-Punkte-Bewertungsskala (sehr gut / gut / mittel / schlecht) bewertet.

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	---
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Rekrutierungszahl: 24 (12 mit MC, 12 mit PC) Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 26 (13 mit MC, 13 mit PC) Zahl der Patienten, die die Studie vollständig abgeschlossen haben: 24 (12 mit MC, 12 mit PC) 200 Patienten (114 MC und 86 PC) wurden anhand einer molekularen Analyse in 7 ausgewählten Studienzentren zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienprotokolls (2010) identifiziert. Gemäß klinischer Erfahrung benötigen 40 – 50 % der Patienten eine symptomatische Behandlung der Myotonie. Unter Berücksichtigung der erwarteten Anzahl an rekrutierten Patienten repräsentierten 24 Patienten (je 12 MC bzw. PC) 25 % der Gesamtpopulation. Es wurde postuliert, dass eine 50 %-ige Reduktion des primären Endpunkts „Wert der Muskelsteifheit, gemessen mittels Visueller Analogskala (VAS)“ ein klinisch signifikantes Zielkriterium wäre. Somit mussten schätzungsweise bis zu 40 Patienten einem Screening unterzogen werden, um 24 Patienten mit 2 analysierbaren Behandlungszeiträumen zu erhalten. Patienten, die während der ersten Behandlungsperiode ihre Einwilligungserklärung widerrufen hatten, sollten ersetzt werden, wenn sie sich weigerten, die zweite Behandlungsperiode zu beenden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	---
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe der CleanWebTM Software (Telemedicine Technologies SAS).

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war stratifiziert nach der Diagnose des Patienten. Die Patienten wurden zufällig einer Behandlungssequenz (Mexiletinhydrochlorid-Placebo oder Placebo-Mexiletinhydrochlorid) zugeteilt, d.h. die eine Hälfte der Patienten wurde zufällig Mexiletinhydrochlorid in Behandlungsperiode 1 und Placebo in Behandlungsperiode 2 zugeteilt und die andere Hälfte wurde zufällig Placebo in Behandlungsperiode 1 und Mexiletinhydrochlorid in Behandlungsperiode 2 zugeteilt. Diagnosen wurden anhand einer Stratifizierung innerhalb beider Behandlungssequenzen ausgeglichen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zum Zeitpunkt des Screenings (V1) sandte der Prüfarzt das Screening-Formular an das Unité de Recherche Clinique (URC), um das Screening und die Eignung des Patienten zu dokumentieren (einschließlich der Zustimmung des Patienten zur Teilnahme an der Studie). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns bzw. der Randomisierung (V2) loggte sich der Prüfarzt in CleanWebTM ein, um den Patienten gemäß den Randomisierungsdetails des URC einzuschließen und zu randomisieren. Eine E-Mail wurde automatisch an die Prüfärzte, das Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD), URC und AGEPS gesendet. Eine Behandlungsnummer, die sich von der Randomisierungsnummer unterschied, wurde jedem Patienten zugeteilt, die während der gesamten Studie gleichblieb. Eine unverwechselbare Patienten-ID wurde wie folgt definiert: 2 Ziffern gaben die Zentrumsnummer an, eine Ziffer gab die Patientendiagnose an (1 für PC und 2 für MC), 2 Ziffern gaben die Einschlussnummer an, 2 Ziffern gaben die Randomisierungsnummer und die Initialen des Patienten an.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom URC-Est, Krankenhaus Saint-Antoine, erstellt und befindet sich im Anhang.(MYOMEX (CSR Appendix 16.1.7), 2017b)
11	Verblindung	---

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Studienpersonal und Bewerter waren verblinded für die Behandlung (Mexiletinhydrochlorid oder Placebo). Die Randomisierungsliste wurde vom URC-Est, Krankenhaus Saint-Antoine erstellt, und eine Kopie wurde vom „poison control center“ des Krankenhauses Fernand Widal (Paris, Frankreich) aufbewahrt. Die Telefonnummer dieses Zentrums wurde auf den Transportboxen der Behandlungen (Mexiletinhydrochlorid und Placebo) und auf der Patientenkarte erwähnt. Der Prüfarzt oder sein/ihre Beauftragte(r) hatte die Pflicht, das Zentrum vor Entblindung anzurufen, falls ein Patient ein UE aufwies, bei dem es notwendig war, die Verblindung während der Studie aufzuheben, um die geeignete Behandlung für das UE zu bestimmen. Der Grund für die Entblindung musste im CRF dokumentiert werden. Nicht verblindete Patienten sollten nicht ersetzt werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Mexiletinhydrochlorid und Placebo wurden oral als Kapsel verabreicht. Das Placebo war im Aussehen identisch zu Mexiletinhydrochlorid und wurde im selben Dosierungsschema wie Mexiletinhydrochlorid verabreicht.
12	Statistische Methoden	---

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt: 2. Population der eingeschlossenen Patienten - Auswertung aller Patienten, die eine Einwilligungserklärung unterzeichnet hatten 3. Intention-to-treat (ITT)-Population - Auswertung aller randomisierten Patienten (d. h. Patienten, die bei Studienbeginn / Randomisierung (V2) eine Randomisierungsnummer erhielten) entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip 4. Modified intention-to-treat (mITT)-Population: - Auswertung aller randomisierten Patienten mit mindestens einer verfügbaren Beurteilung des primären Zielkriteriums oder eines VAS-Scores an den Tagen 18 und 39 5. Per-Protocol (PP)-Population: - Die Definition der PP Population wurde nach Entblindung überarbeitet. Im ursprünglichen Protokoll wurde die PP-Population definiert als „alle randomisierten Patienten, die keine wesentliche Protokollabweichung aufwiesen und die 2 Studienzeiten abgeschlossen hatten". Nach Überarbeitung der Definition umfasste die PP-Population „alle randomisierten Patienten, die keine wesentliche Protokollabweichung aufwiesen, die kein interkurrentes Ereignis hatten, das die Bewertung des primären Zielkriteriums stören könnte und die 2 Studienzeiten abgeschlossen haben". 6. Sicherheitspopulation (SAF) - Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorhergesehenen Studienmedikation erhalten hatten (Anzahl an Kapseln, die am vorherigen Tag > 0 eingenommen wurden, Zeitpunkt der Einnahme der Behandlung) <u>Details zur Analyse des primären Endpunkts:</u> Die Analyse des primären Endpunkts wurde in den mITT- und PP-Populationen durchgeführt. Absolute Veränderungen des Ausgangswertes (Tage 1 und 22) zum Ende jeder Behandlungsperiode (Tage 18 und 39) wurden für jede Behandlungsperiode nach Behandlung und Diagnose beurteilt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen wurde mithilfe eines mixed effect linear

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		model on ranks bewertet und hat Folgendes eingeschlossen: - Diagnose, Behandlung, Behandlungsperiode und -sequenz als fixed effects und die Interaktion von Diagnose und Behandlung - Patient als random effect - Ausgangswert als Kovariate Dieses Modell erlaubte das Testen, falls ein carry-over Effekt vorlag: 1. Wenn der p-Wert > 0,05 war (fixed Effekt Modell), sollte der carry-over Effekt ausgeschlossen werden und das finale Modell Folgendes enthalten: o Diagnose, Behandlung und Behandlungsperiode als fixed Effekt und die Interaktion von Diagnose und Behandlung o Patient als random Effekt o Ausgangswert als Kovariate 2. Wenn der p-Wert, der mit dem Behandlungssequenz fixed-effekt assoziiert war, ≤ 0,05 war, wurde der carry-over Effekt nicht ausgeschlossen, und die Daten wurden je Behandlungsperiode beschrieben und analysiert. Der Vergleich der Behandlungen erfolgte mithilfe eines Wilcoxon-Tests unabhängig für jede Diagnose. Wenn der mit der Diagnose-Behandlungs-Interaktion assoziierte p-Wert signifikant war (≤ 0,05), wurde eine ergänzende Analyse durchgeführt, um den Behandlungseffekt bei jeder Diagnose zu testen. 1. In Ermangelung eines carry-over Effekts sollte das getestete Modell Folgendes einschließen: o Behandlung und Studiendauer als Faktoren o Patient als random Effekt o Ausgangswert als Kovariate 2. Im Falle eines carry-over Effekts wurden die Daten je Behandlungsperiode beschrieben und analysiert. Die statistische Analyse zur Beurteilung der Wirksamkeitsergebnisse untersuchte auch mögliche Carry-over Effekte. Im linearen mixed Effekt Rangordnungsmodell wurde die Behandlungssequenz tatsächlich als fixed effect eingeschlossen. Wenn der mit dem sequentiellen fixed effect verknüpfte p-Wert > 0,05 betrug, war der Carry-over Effekt auszuschließen. Die Ergebnisse für den VAS-Score zeigten, dass die Behandlungssequenz keine signifikante Wirkung hatte (p = 0,845), wodurch ein möglicher Carry-over Effekt ausgeschlossen wurde. Da die einzige "wahre" Bestätigung für das Fehlen eines

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Carry-over Effekts die Analyse der Ergebnisse für die erste Behandlungsperiode ist, führte der Antragsteller schließlich eine Analyse des Endpunkts für die Behandlungsperiode 1 durch. Alle Ergebnisse dieser Analyse zur ersten Behandlungsperiode bestätigten diejenigen Analysen, die für beide Behandlungsperioden berichtet wurden, was die Wirksamkeit von Mexiletin belegt. (Lupin Europe Ltd., 2017) <u>Details zur Analyse der sekundären Endpunkte:</u> Die Analyse der sekundären Endpunkte wurde in den mITT- und PP-Populationen durchgeführt. 1. Ergebnisse des chair test, gemessen an den Tagen 1, 18, 39: - Der chair test wurde von zwei unabhängigen Prüfärzten oder Beauftragten zu Behandlungsbeginn durchgeführt. Ausgangswerte war die Werte, die von dem Prüfarzt erhoben wurden, der den Patienten über den gesamten Studienzeitraum betreut hat. Andere Werte wurden dafür verwendet, um die Inter-Reproduzierbarkeit des Tests zu beurteilen. - Die Änderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden berechnet und die Behandlungen anhand des Wilcoxon-Tests verglichen. 2. INQoL Scores, gemessen an den Tagen 1, 18, 39: - Die Änderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden berechnet, wobei der Behandlungseffekt für jedes Item unter Verwendung eines mixed effect linear model beurteilt wurde, das Folgendes einschloss: o Behandlung, Studiendauer und Behandlungssequenz als fixed effects o Patient als random effect o Ausgangswert als Kovariable o Der Anteil an Patienten ohne Symptome wurde bewertet und Patienten, die keine Symptome zeigten, wurden in die Analyse einbezogen. 3. CGI-Index der Wirksamkeit, ausgewertet von Patienten und Prüfarzt an den Tagen 18 und 39. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde anhand einer 4-Punkte-Skala bewertet. Die gesammelten Daten wurden als binäre Variablen (effizient [gut und fair] / nicht effizient [schlecht und keine]) transformiert und die Wirksamkeit beider Behandlungen wurde mithilfe des McNemar-Tests verglichen.

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Patientenpräferenzen zwischen zwei Behandlungsperioden (sowie die Bereitschaft des Patienten, Mexiletinhydrochlorid fortzusetzen) wurden am Tag 39 beurteilt. Vergleiche wurden mithilfe eines Binomial-Tests durchgeführt. Folgende Analysen wurden ausschließlich in der mITT-Population durchgeführt: 5. Die Amplitudenverringerung des zusammengesetzten Muskelaktionspotentials (compound muscle action potential, CMAP) wurde vom „abductor digiti minimi „(ADM)-Muskel nach wiederholten kurzen Belastungstests bei Raumtemperatur und Kälteexposition an den Tagen 1, 18 und 39 gemessen bzw. aufgezeichnet. - Eine Beschreibung der CMAP-Amplitude wurde für jede Testumgebung (Raumtemperatur, Kälteexposition) und dessen Messzeitpunkt (vor und unmittelbar nach kurzem Training) angegeben. Darüber hinaus wurde das Vorhandensein oder Fehlen von wiederholten Vergaben (sog. „post-exercise myotonic potentials [PEMPs]“) nach jedem Test dokumentiert. Die Werte nach kurze(n) Belastung(en) wurden mit den Werten vor der ersten Belastung bei Raumtemperatur und nach Kälteexposition verglichen; Werte nach Kälteexposition wurden mit Werten vor Kälteexposition verglichen. 6. CMS Scores, gemessen an den Tagen 1, 18, 39: - Der CMS wurde von 2 unabhängigen Prüfärzten oder Beauftragten zu Behandlungsbeginn beurteilt. Ausgangswerte war die Werte, die von dem Prüfarzt erhoben wurden, der den Patienten über den gesamten Studienzeitraum betreut hat. Andere Werte wurden dafür verwendet, um die Inter-Reproduzierbarkeit des Tests zu beurteilen. Intra- und Interrater-Reliabilität wurden mit gewichteten Kappa-Koeffizienten für einzelne Items analysiert. Intraclass-Koeffizienten wurden für Summenwerte berechnet. - Die Änderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden berechnet und die Behandlungen mit derselben Methodik wie für das primäre Zielkriterium verglichen. - Die Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten wurden für die Beurteilung der Korrelation von Lebensqualität und dem

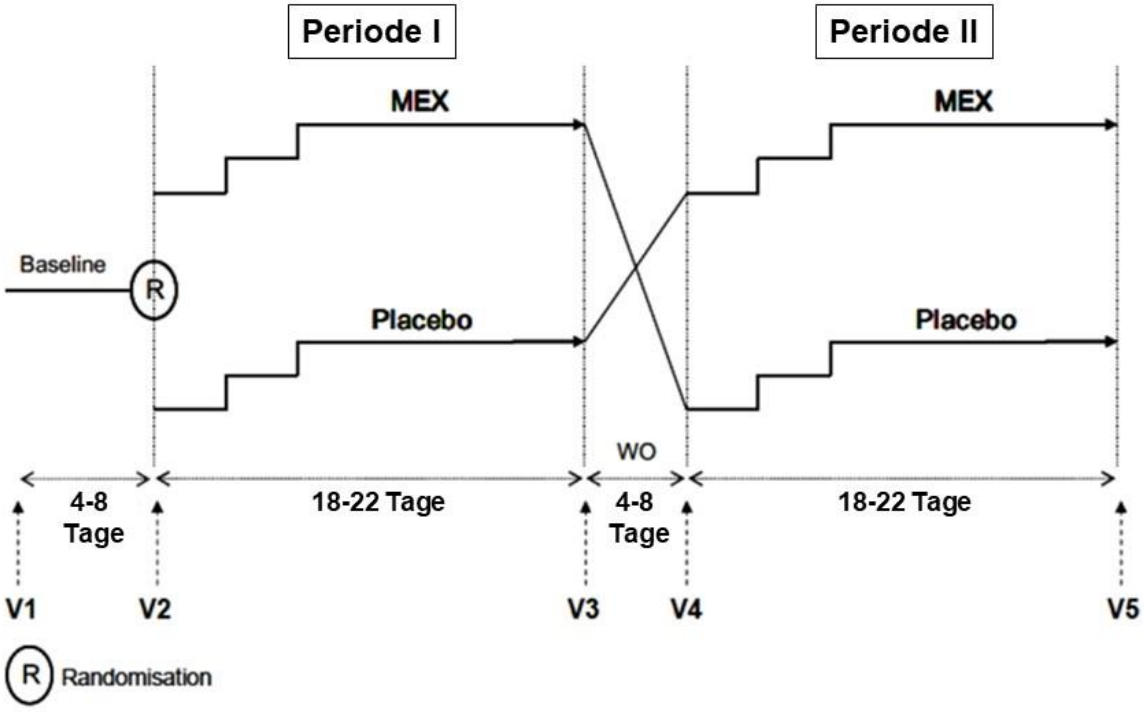
b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wert der Muskelsteifheit (VAS) verwendet. 7. Anzahl der vorzeitigen Studienabbrüche für jede Behandlungsperiode - Der Unterschied der Behandlungen wurde mithilfe des Fisher's exact test bewertet. <u>Mexiletin-Plasmakonzentrationen</u> Die Mexiletinhydrochlorid-Plasmakonzentrationen wurden zu Beginn und Ende jeder Behandlungsperiode beurteilt (Behandlungsperiode 1: vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 und vor sowie 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation an Tag 18; Behandlungsperiode 2: vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 22 und vor sowie 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation an Tag 39). Cmin und C2h entsprachen der Mexiletinhydrochlorid-Plasmakonzentration, die vor Einnahme der Studienmedikation bzw. 2 Stunden danach gemessen wurde. Die Mexiletinhydrochlorid-Plasmakonzentrationen wurden in den mITT- und PP-Populationen erhoben. Korrelationen mit CMS-, INQoL- und dem Schweregrad der Muskelsteifheit wurden für die mITT-Population mithilfe des Spearman-Koeffizienten bewertet. <u>Details zur Analyse der Sicherheitsendpunkte:</u> Die Analysen zur Sicherheit wurden für die Sicherheitspopulation (SAF) durchgeführt. UEs wurden gemäß dem MedDRA-Wörterbuch klassifiziert und nach Systemorganklassen (SOC) und preferred term (PT) dargestellt. Andere Sicherheitsparameter umfassten Patienten mit abweichenden Laborwerten nach Randomisierung, Gewicht, Blutdruck, CGI- Verträglichkeitsindex und EKG-Daten. Die Daten zum CGI-Index der Verträglichkeit wurden als binäre Variablen (gute Verträglichkeit [sehr gut, gut, mäßig] vs. schlechte Verträglichkeit) transformiert und die Verträglichkeit zwischen den Behandlungen wurde mithilfe des McNemar-Tests verglichen. Änderungen der EKG-Parameter gegenüber dem Ausgangswert wurden für jeden Untersuchungstermin beschrieben und der Behandlungseffekt wurde mithilfe eines mixed effect linear model beurteilt, das Folgendes beinhaltete: - Behandlung - Studiendauer und Behandlungssequenz als mixed Effekte

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Patienten als random Effekt - Ausgangswerte als Kovariate Ausgangswerte wurden mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests verglichen. Korrelationen zwischen EKG-Parametern und Mexiletinhydrochlorid-Plasmakonzentrationen wurden mithilfe des Spearman-Koeffizient beurteilt. Für die Analyse der Endpunkte Sicherheit wurde deskriptive Statistik verwendet. <u>Zusätzliche Informationen zu den statistischen Methoden:</u> Alle statistischen Analysen wurden gemäß der Protokoll Version 1.3 (22.11.2010) und dem Statistical Analysis Plan (SAP, Version 5.1 vom 27.07.2015) mit geringfügigen Änderungen durchgeführt. Die Studie wurde nach einem verblindeten Review der Daten, dem Sperren der Datenbank und der Validierung des SAP, entblindet. Die folgenden sekundären Analysen wurden nach der Entblindung hinzugefügt (Änderung zu geplanten Analysen): - Entwicklung des Schweregrades der Muskelsteifheit als Funktion der Zeit für die mITT- und PP-Populationen. Der primäre Endpunkt „Schweregrad der Muskelsteifheit wurde zusätzlich zur Bewertung bei Behandlungsbeginn und am Tag 18 auch an den Tagen 4 und 7 (Zeitpunkt der Dosierungsänderung) zu Hause gemessen - Prozentsatz der Patienten mit einer Änderung des absoluten VAS vom Ausgangswert ≥ 50 mm für die mITT- und PP-Populationen - Bewertung des Mexiletinhydrochlorid-Spiegels (C2h) als Funktion des Wertes der Muskelsteifheit für die mITT-Population - Bewertung des Mexiletinhydrochlorid-Spiegels (C2h) als eine Funktion der Dosis von Mexiletinhydrochlorid pro Körpergewicht für die mITT-Population

b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Behandlungsperiode 1:</u> c. Anzahl der randomisierten Patienten: - Mexiletinhydrochlorid: n = 12 - Placebo: n = 13 d. Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Mexiletinhydrochlorid: n = 12 - Placebo: n = 13 <u>Behandlungsperiode 2:</u> c. Anzahl der randomisierten Patienten: - Mexiletinhydrochlorid: n = 13 - Placebo: n = 12 d. Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Mexiletinhydrochlorid: n = 13 - Placebo: n = 12 <u>c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten:</u> - Intention-to-Treat (ITT)-Population: 26 Patienten (13 MC, 13 PC) - Modified Intention-to-Treat (mITT)-Population: 25 Patienten (13 MC, 12 PC) - Sicherheitspopulation: 25 Patienten (13 MC, 12 PC) - Per-Protocol (PP)-Population: 22 Patienten (10 MC, 12 PC)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Hinsichtlich der insgesamt 26 rekrutierten Patienten, hat ein Patient seine Zustimmung vor Beginn der Behandlungsperiode 1 zurückgezogen (er erhielt weder jegliche Behandlung noch war er in einer der Studienpopulationen eingeschlossen), und ein Patient die Studie aufgrund des Auftretens eines UE (Tachykardie im Kontext einer Angststörung) beendet, das in der Mexiletinhydrochlorid-Studiengruppe in Behandlungsperiode 1 auftrat.
14	Aufnahme / Rekrutierung	---

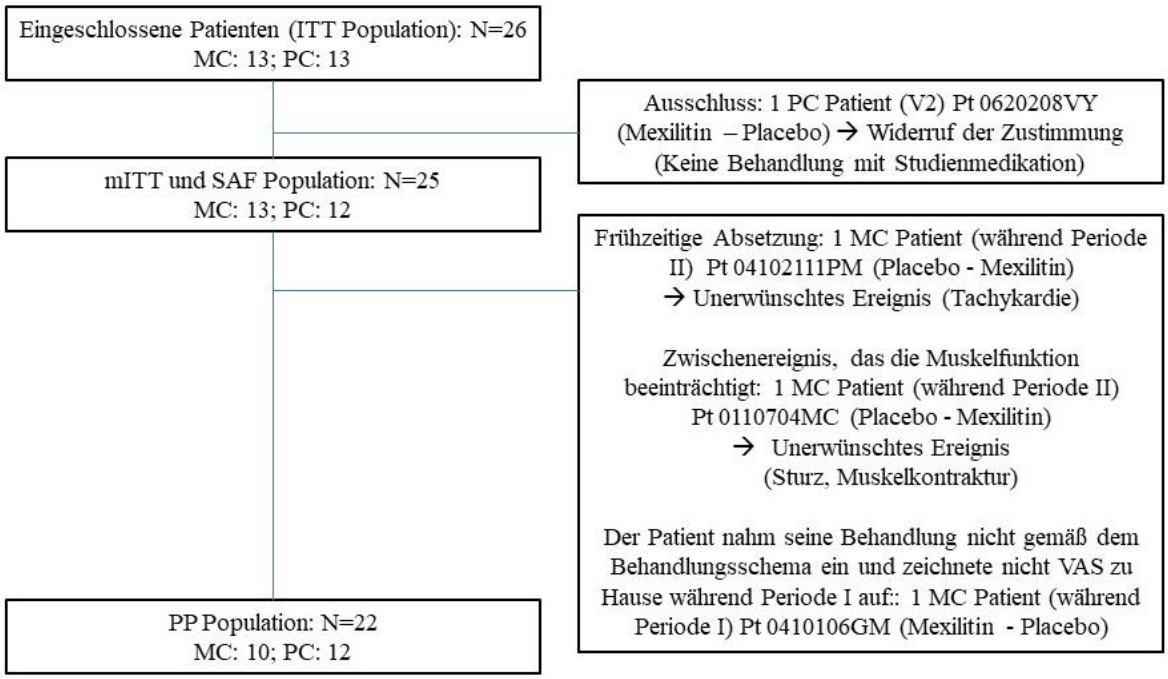
b Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studiendauer war zwischen 06.06.2011 und 27.01.2014. (dies entspricht einer Studiendauer von 31,8 Monaten) Randomisierungsbeginn (erster Patient, erste Untersuchung): 06.06.2011 Randomisierungsende (letzter Patient, erste Untersuchung): 20.11.2013 Letzte Untersuchung des letzten Patienten: 27.01.2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Informationen vorhanden.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



V1: Screening Besuch (Tag -4)
V2: Baseline Besuch (Tag 1); Beginn von Periode I
V3: Besuch 3 (Tag 18); Ende von Periode I
V4: Besuch 4 (Tag 22); Beginn von Periode II
V5: Besuch 5 (Tag 39); Ende von Periode II
MEX: Mexilitin

Abbildung 3: Studienübersicht für MYOMEX, nach MYOMEX (CSR) (2017a), eigene Übersetzung.



MC: Myotonia Congenita; PC: Paramytonia congenita; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; PP: per protocol; SAF: Safety; V2: Besuch 2; Pt: Patient

Abbildung 4: Patientenfluss für MYOMEX, nach MYOMEX (CSR) (2017a), eigene Übersetzung.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STATLAND 2012 und MYOMEX

Studie: NCT00832000 (Statland 2012)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
NCT00832000 (STATLAND 2012)	Statland 2012

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es erfolgte eine permutierte Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1, zunächst mit einer Blockgröße von 4, gegen Studienende mit einer Blockgröße von 2.
Die Randomisierung war stratifiziert nach Studienzentrum.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Stand: 08.11.2018

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Grundsätzlich können durch das Design als randomisierte, kontrollierte Studie diese als wahrscheinlich niedrig verzerrt betrachtet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Körperliche Funktionalität: Handgriff- und Augenschließ-Myotonie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Sicherheit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Sicherheitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung erfolg-te für die Safety-Population. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sons-tige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. Allerdings wurden un-erwünschte Ereignisse (UE) in der Publikation von STATLAND 2012 nicht näher spezifiziert und lediglich in Kategorien dargestellt. (Statland et al., 2012a)

Studie: Myomex

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MYOMEX (NCT02336477 (MYOMEX (CSR), 2017a)	MYOMEX

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung war stratifiziert nach der Diagnose des Patienten.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Studienpersonal und Bewerter waren bezüglich Behandlung verblindet (Mexiletinhydrochlorid oder Placebo).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Studienpersonal und Bewerter waren bezüglich Behandlung verblindet (Mexiletinhydrochlorid oder Placebo).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Studienpersonal und Bewerter waren bezüglich Behandlung verblindet (Mexiletinhydrochlorid oder Placebo).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.
Grundsätzlich können durch das Design als randomisierte, kontrollierte Studie diese als wahrscheinlich niedrig verzerrt betrachtet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Körperliche Funktionalität: Mobilität („chair test“)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Sicherheit

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten, Prüfärzte und Bewerter wurden bei der Zuordnung der Medikation verblindet. Es sind keine weiteren Informationen hierzu vorhanden.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.
☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).
Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.
☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: