

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Mexiletin

Dossierbewertung vom 2. Mai 2019

Datum des Amendments: 8. Juli 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Morbidität.....	6
4.2 Lebensqualität	9
4.3 Sicherheit.....	12
5 Diskussion	14
Referenzen	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse VAS Schweregrad der Muskelsteifheit für Behandlungsperiode 1 und 2 in der MYOMEX-Studie – mITT-Population	7
Tabelle 2:	Ergebnisse VAS Schweregrad der Muskelsteifheit für Behandlungsperiode 1 nach Mexiletin-Vorbehandlungsstatus in der MYOMEX-Studie – mITT-Population...	8
Tabelle 3:	Ergebnisse INQoL für Behandlungsperiode 1 in der MYOMEX-Studie – mITT-Population	10
Tabelle 4:	Ergebnisse der INQoL-Subdomänen Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen, Emotionen und Körperbild für die MYOMEX-Studie – mITT-Population	11
Tabelle 5:	Zusammenfassung der UE für Behandlungsperiode 1 und 2 in der MYOMEX-Studie – Sicherheitspopulation.....	12
Tabelle 6:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % für Behandlungsperiode 1 und 2 in der MYOMEX-Studie – Sicherheitspopulation.....	13

Abkürzungsverzeichnis

EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
INQoL	Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Mexiletin (Namuscla®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene mit nicht-dystrophen myotonen Störungen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 1. Februar 2019 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie MYOMEX für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei der MYOMEX-Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Cross-Over-Studie mit Studienzentren ausschließlich in Frankreich.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 11. Juni 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der pU reichte nachträglich ergänzende Analysen der Zulassungsstudie MYOMEX ein. Vor diesem Hintergrund hat der Unterausschuss Arzneimittel eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung dieser Daten beauftragt.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 14. Juni 2019 durch den pU im Nachgang an die mündliche Anhörung eingereichten Daten für die MYOMEX-Studie ausgewertet:

- Effektschätzer, Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte für den Vergleich von Mexiletin und Placebo für die visuelle Analogskala (VAS) und die kontinuierlichen Skalen des Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire (INQoL) separat für Behandlungsperiode 1 und 2 (inter-individuelle Unterschiede)
- VAS: p-Wert aus linearem gemischtem Modell für den Behandlungseffekt in Behandlungsperiode 1
- INQoL: die dem Lebensqualitäts-Gesamtwert zugrunde liegenden Subdomänen für die gesamte Studie
- Responderanalysen: Absolute Veränderung VAS Schweregrad der Muskelsteifheit ≥ 50 mm und ≥ 25 mm für Behandlungsperiode 1
- Subgruppenanalyse: Mexiletin-Vortherapie ja vs. nein für die Behandlungsperiode 1, ausgewertet für den Endpunkt VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit
- Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt und nach Systemorganklassen und Preferred Terms getrennt für die Behandlungsperioden 1 und 2

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Mexiletin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 12. Juni 2019 [3]
- Informationen aus dem EMA-Zulassungsprozess: Day 120 Questions – Clinical aspects Response to Question 47 [2]
- Studienbericht (CSR) [1]

4 Ergebnisse

Nachfolgend sind die Ergebnisse getrennt nach den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Der pU legte keine Effektschätzer vor, die mittels eines statistischen Modells berechnet wurden, das die intra-individuelle Abhängigkeit der Beobachtungen berücksichtigt. Deshalb sind die in Behandlungsperiode 1 beobachteten Effektschätzer bevorzugt zu berücksichtigen, da sie nicht durch eventuell vorhandene Carry-Over-Effekte beeinflusst werden.

4.1 Morbidität

VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse des primären Endpunktes VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit getrennt nach den Behandlungsperioden 1 und 2 dargestellt. In Tabelle 2 finden sich die Ergebnisse zur VAS Schweregrad der Muskelsteifheit für Mexiletin-vorbehandelte und Mexiletin-naive Patientinnen und Patienten für die Behandlungsperiode 1.

In beiden Behandlungsperioden wurden gleichgerichtete, statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen Mexiletin und Placebo für den Endpunkt VAS Schweregrad der Muskelsteifheit beobachtet. In Behandlungsperiode 1 lag die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Mexiletin vs. Placebo bei -35,5 (95%-KI: [-60,7; -10,3], $p = 0,008$) und einem Hedges' g von -1,11 (95 %-KI: [-1,98; -0,25], $p = 0,01$). In Behandlungsperiode 2 fiel der Effekt etwas kleiner aus (siehe Tabelle 1).

Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Mexiletin-Vorbehandlungsstatus liegen ausschließlich für die Behandlungsperiode 1 vor. Interaktionstests wurden nicht durchgeführt. Die Baseline-Werte und absoluten Veränderungen zu Beginn der Behandlungsperiode werden im Amendment lediglich deskriptiv berichtet, da aufgrund der kleinen Größe der Subgruppen die in der Stellungnahme berichteten p -Werte für Gruppenunterschiede als „underpowered“ angesehen werden. Insgesamt sind ähnliche Behandlungseffekte für Mexiletin-naive und Mexiletin-vorbehandelte Studienteilnehmende zu beobachten (Tabelle 2). Es zeigte sich ein größerer Placeboeffekt bei Studienteilnehmenden, welche nicht-naiv zu Mexiletin waren. Die absolute Veränderung der Muskelsteifheit (VAS) in Behandlungsperiode 1 unter Placebo betrug (MW (SD)): -2,6 mm (34,7) bei Studienteilnehmenden, welche naiv zu Mexiletin waren und -23,7 mm (40,6) bei Studienteilnehmenden, welche nicht naiv zu Mexiletin waren. Die Veränderung der Muskelsteifheit (VAS) aufgrund der Mexiletin-Behandlung war sowohl für naive (MW (SD): -41,5 mm (32,1)) als auch für nicht naive Studienteilnehmende (-51,0 mm (15,2)) deutlich größer als unter Placebo. Insgesamt ergab sich eine etwas größere Mittelwertdifferenz für die Subgruppe der Mexiletin-naiven Studienteilnehmenden (Hedge' s g [95%-KI] naiv: -1,05 [-2,44; 0,34], $p = 0,12$; nicht naiv: -0,89 [-2,05; 0,27], $p = 0,12$). Statistische Signifikanz wurde in keiner der Subgruppen erreicht.

Tabelle 1: Ergebnisse VAS Schweregrad der Muskelsteifheit für Behandlungsperiode 1 und 2 in der MYOMEX-Studie – mITT-Population

VAS Schweregrad der Muskelsteifheit	Mexiletin		Placebo		p-Wert ¹⁾	Effektschätzer	
	Behandlungsbeginn VAS ²⁾ <i>in mm</i>	Absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode VAS ³⁾ <i>in mm</i>	Behandlungsbeginn VAS ²⁾ <i>in mm</i>	Absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode VAS ³⁾ <i>in mm</i>		MWD ⁴⁾ [95%-KI], p-Wert	Hedges' g [95%-KI], p-Wert
Behandlungsperiode 1							
Mittelwert (SD)	n= 12 68,1 (14,8)	n= 12 -47,8 (21,2)	n= 13 70,1 (17,0)	n= 13 -12,3 (37,5)	0,003	-35,5 [-60,7;-10,3], 0,008	-1,11 [-1,98;-0,25], 0,01
Behandlungsperiode 2							
Mittelwert (SD)	n= 3 64,0 (28,1)	n= 13 -36,0 (32,4)	n= 12 80,7 (18,4)	n= 12 -5,4 (20,4)	k.A.	-30,6 [-53,0;-8,2], 0,01	-1,08 [-1,94;-0,22], 0,02

¹⁾ Basierend auf einem linearen gemischten Modell mit den Rängen der VAS als abhängige Variable und fixen Effekten für Diagnose, Behandlung, Baseline-Wert und der Interaktion Diagnose-Behandlung sowie zufälligen Effekten für das Individuum. Der angegebene p-Wert entspricht dem p-Wert für den Behandlungseffekt.

²⁾ VAS-Wert zu Beginn der Behandlungsperiode gemessen an Tag 1 (Beginn Behandlungsperiode 1) oder Tag 22 (Beginn Behandlungsperiode 2).

³⁾ Die absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode wird gemessen als Differenz zwischen dem Wert an Tag 18 und Tag 1 für Behandlungsperiode 1 oder Tag 39 und Tag 22 für Behandlungsperiode 2.

⁴⁾ Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung in der Mexiletin-Behandlungsperiode minus der in der Placebo-Behandlungsperiode.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala.

Subgruppenanalyse

Tabelle 2: Ergebnisse VAS Schweregrad der Muskelsteifheit für Behandlungsperiode 1 nach Mexiletin-Vorbehandlungsstatus in der MYOMEX-Studie – mITT-Population

VAS Schweregrad der Muskelsteifheit	Mexiletin		Placebo		Effektschätzer	
	Behandlungsbeginn VAS ¹⁾ <i>in mm</i>	Absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode VAS ²⁾ <i>in mm</i>	Behandlungsbeginn VAS ¹⁾ <i>in mm</i>	Absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode VAS ²⁾ <i>in mm</i>	MWD ³⁾ [95%-KI], p-Wert	Hedges' g [95%-KI], p-Wert
Behandlungsperiode 1						
<i>Naiv zu Mexiletin</i>						
Mittelwert (SD)	n = 4 65,3 (13,2)	n = 4 -41,5 (32,1)	n = 7 70,7 (11,5)	n = 7 -2,6 (34,7)	-38,9 [-88,2;10,4], 0,10	-1,05 [-2,44;0,34], 0,12
<i>Nicht-naiv zu Mexiletin</i>						
Mittelwert (SD)	n = 8 69,5 (16,2)	n = 8 -51,0 (15,2)	n = 6 69,3 (23,0)	n = 6 -23,7 (40,6)	-27,3 [-69,8;15,2], 0,17	-0,89 [-2,05;0,27], 0,12

¹⁾ VAS-Wert zu Beginn der Behandlungsperiode gemessen an Tag 1 (Beginn Behandlungsperiode 1) oder Tag 22 (Beginn Behandlungsperiode 2).

²⁾ Die absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode wird gemessen als Differenz zwischen dem Wert an Tag 18 und Tag 1 für Behandlungsperiode 1 oder Tag 39 und Tag 22 für Behandlungsperiode 2.

³⁾ Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung in der Mexiletin-Behandlungsperiode minus der in der Placebo-Behandlungsperiode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala.

Responderanalysen VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit ≥ 50 % relative Änderung, ≥ 50 mm und ≥ 25 mm

Wie bereits in der Nutzenbewertung angeführt werden aufgrund der fehlenden Validierung der Responseschwelle für die VAS keine Responderanalysen dargestellt.

4.2 Lebensqualität

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse zum INQoL für die Symptomskalen und die Lebensqualität gesamt für Behandlungsperiode 1 dargestellt. Die Ergebnisse für den INQoL in Behandlungsperiode 2 werden nicht dargestellt, da durch den pU in der Stellungnahme Baseline-Werte in Behandlungsperiode 2 berichtet werden, welche laut Studienprotokoll und Studienbericht nicht erhoben wurden.

In Behandlungsperiode 1 zeigen sich im Vergleich von Mexiletin und Placebo für die einzelnen Symptomskalen jeweils statistisch signifikante Mittelwertdifferenzen, welche auf eine bessere symptombedingte Lebensqualität bei Mexiletin-Behandlung hinweisen. Für 3 der 4 Symptomskalen (Muskelblockade, Schmerzen, Fatigue) lag das Konfidenzintervall von Hedges' g über der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2. Für die Lebensqualität insgesamt, basierend auf den Subdomänen Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehung, Emotionen, Körperwahrnehmung, zeigte sich in Behandlungsperiode 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mexiletin und Placebo. Dennoch wurden in 4 der 5 dem Lebensqualitäts Gesamtwert zugrunde liegenden Subdomänen (Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen, Emotionen) auch in Behandlungsperiode 1 statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen beobachtet (Tabelle 3).

In Tabelle 4 sind ergänzend zu den in der Nutzenbewertung berichteten Ergebnissen zum INQoL die dem Lebensqualitäts Gesamtwert zugrunde liegenden Subdomänen für die gesamte MYOMEX-Studie dargestellt. Die dargestellten p-Werte wurden mittels eines linearen gemischten Modells berechnet, welches die intra-individuelle Abhängigkeit der Beobachtungen berücksichtigt, und werden somit als valide eingeschätzt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in allen dargestellten Subdomänen (Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen, Emotionen, Körperwahrnehmung). Effektschätzer zur Einschätzung der klinischen Relevanz des Ergebnisses, welche die intra-individuelle Abhängigkeit der Beobachtungen in der Cross-Over-Studie berücksichtigen, liegen nicht vor.

Tabelle 3: Ergebnisse INQoL für Behandlungsperiode 1 in der MYOMEX-Studie – mITT-Population

INQoL-Domäne oder -Subdomäne	Mexiletin			Placebo			Effektschätzer	
	Baseline <i>MW (SD)</i>	Behandlungsende <i>MW (SD)</i>	Absolute Veränderung zu Baseline <i>MW (SD)</i>	Baseline ¹⁾ <i>MW (SD)</i>	Behandlungsende <i>MW (SD)</i>	Absolute Veränderung zu Baseline <i>MW (SD)</i>	MWD ¹⁾ [95%-KI], p-Wert	Hedges' g [95%-KI], p-Wert
Behandlungsperiode 1	n = 12			n = 13 ²⁾				
Muskelschwäche ³⁾	61,8 (29,2)	27,2 (15,8)	-34,6 (30,3)	64,8 (26,1)	56,3 (31,5)	-8,5 (23,5)	-26,1 [-48,8;-3,40] 0,026	-0,94 [-1,78;-0,09] 0,032
Muskelblockade ³⁾	70,6 (17,7)	23,3 (9,9)	-47,4 (21,9)	67,6 (27,4)	64,8 (29,6)	-2,8 (35,3)	-44,6 [-68,9;-20,3] 0,001	-1,45 [-2,36;-0,55] 0,003
Schmerzen ³⁾	38,2 (26,0)	8,3 (14,8)	-29,8 (26,7)	38,9 (37,0)	46,1 (34,2)	7,3 (16,5)	-37,1 [-55,9;-18,3] < 0,001	-1,63 [-2,56; -0,70] 0,001
Fatigue ³⁾	61,8 (17,4)	11,9 (13,3)	-50,0 (19,8)	47,0 (40,9)	43,7 (41,1)	-3,2 (22,0)	-46,8 [-64,1;-29,5] < 0,001	-2,16 [-3,18; -1,14] 0,001
Aktivität	59,7 (22,3)	17,1 (9,3)	-42,6 (26,7)	62,2 (17,1)	55,8 (26,4)	-6,4 (16,1)	-36,2 [-54,9;-17,5] < 0,001	-2,63 [-3,75; -1,52] 0,001
Unabhängigkeit	32,2 (25,6)	5,8 (7,3)	-26,4 (21,9)	34,3 (23,5)	35,9 (24,2)	1,4 (17,4)	-27,8 [-44,3; -11,3] 0,002	-1,37 [-2,26; -0,47] 0,004
Soziale Beziehungen	34,9 (23,5)	8,5 (8,2)	-26,5 (22,3)	27,4 (25,3)	30,2 (28,5)	2,8 (14,4)	-29,3 [-45,2; -13,4] 0,001	-1,52 [-2,44; -0,61] 0,002
Emotionen	56,0 (26,4)	16,7 (12,4)	-39,3 (30,6)	47,2 (26,0)	42,5 (29,9)	-4,7 (16,0)	-34,6 [-55,5; -13,7] 0,003	-1,39 [-2,29; -0,49] 0,004
Körperwahrnehmung	49,3 (30,4)	21,8 (24,9)	-27,5 (31,0)	53,6 (21,7)	49,1 (27,5)	-4,5 (32,5)	-23,0 [-49,3; 3,28] 0,083	-0,70 [-1,53; 0,13] 0,093
Lebensqualität gesamt ⁴⁾	48,5 (21,1)	15,1 (8,9)	-11,9 (25,8)	47,0 (20,5)	47,1 (24,6)	0,6 (11,8)	-12,5 [-29,9;4,92] 0,147	-0,61 [-1,43;0,21] 0,137

¹⁾ Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung in der Mexiletin-Behandlungsperiode minus der in der Placebo-Behandlungsperiode.

²⁾ Baseline Placebo und absolute Veränderung zu Baseline (N = 12) für die Subdomäne Unabhängigkeit und Lebensqualität gesamt.

³⁾ Der INQoL-Punktwert jeder Symptomatik-Subdomäne setzt sich zusammen aus 1. dem Ausmaß des Symptoms, 2. dem Ausmaß an Schwierigkeiten aufgrund des Symptoms und 3. der Bedeutung der Schwierigkeiten aufgrund des Symptoms für den/die Teilnehmende/n.

⁴⁾ Lebensqualität-Score des INQoL basierend auf den Subdomänen Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehung, Emotionen, Körperwahrnehmung.

Abkürzungen: INQoL: Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4: Ergebnisse der INQoL-Subdomänen Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen, Emotionen und Körperbild für die MYOMEX-Studie – mITT-Population

INQoL-Subdomäne	Mexiletin			Placebo			p-Wert ¹⁾	Effektschätzer	
	Baseline (n = 12) <i>MW (SD)</i>	Behandlungsende (n = 25) <i>MW (SD)</i>	Absolute Veränderung zu Baseline (n = 25) <i>MW (SD)</i>	Baseline ²⁾ (n = 13) <i>MW (SD)</i>	Behandlungsende (n = 25) <i>MW (SD)</i>	Absolute Veränderung zu Baseline (n = 25) <i>MW (SD)</i>		MWD [95%-KI]	Hedges' g [95%-KI], p-Wert
Aktivität	59,7 (22,3)	28,1 (23,9)	-32,9 (26,0)	62,3 (17,1)	60,7 (24,7)	-0,32 (18,4)	< 0,001	-. ³⁾	-. ³⁾
Unabhängigkeit	32,2 (25,6)	16,2 (21,0)	-16,8 (28,0)	34,3 (23,5)	34,4 (22,9)	1,05 (16,3)	< 0,001	-. ³⁾	-. ³⁾
Soziale Beziehungen	34,9 (23,5)	17,2 (17,9)	-13,9 (24,5)	27,4 (25,3)	35,6 (27,5)	4,56 (15,6)	< 0,001	-. ³⁾	-. ³⁾
Emotionen	56,0 (26,4)	22,6 (19,1)	-28,9 (28,1)	47,2 (26,0)	50,0 (28,0)	-1,45 (23,4)	< 0,001	-. ³⁾	-. ³⁾
Körperwahrnehmung	49,3 (30,4)	27,4 (22,7)	-24,1 (32,4)	53,6 (21,7)	50,2 (26,3)	-1,34 (31,0)	< 0,001	-. ³⁾	-. ³⁾

¹⁾ Baseline Placebo (N = 12) und absolute Veränderung zu Baseline für Placebo (N = 24) für die Subdomäne Unabhängigkeit.

²⁾ Basierend auf einem linearen gemischten Modell mit den INQoL-Rängen als abhängige Variable und fixen Effekten für Diagnose, Behandlung, Periode, Baseline-Wert und der Interaktion Diagnose-Behandlung sowie zufälligen Effekten für das Individuum. Der angegebene p-Wert entspricht dem p-Wert für den Behandlungseffekt.

³⁾ Effektschätzer, welche die intra-individuelle Abhängigkeit der Daten entsprechend des Cross-Over-Designs der Studie berücksichtigen, liegen nicht vor.

Abkürzungen: INQoL: Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung.

4.3 Sicherheit

Die Häufigkeiten für das Auftreten unerwünschter Ereignisse insgesamt sind in Tabelle 5 dargestellt. Eine Auflistung von UE nach Systemorganklassen und Preferred Terms mit einer Inzidenz größer 10 % in einem Behandlungsarm in Behandlungsperiode 1 oder 2 ist in Tabelle 6 zu finden.

In Behandlungsperiode 1 wurden unter Placebo insgesamt 6 UE berichtet, unter Mexiletin 4. In Behandlungsperiode 2 traten unter Mexiletin häufiger UE auf als unter Placebo (84,6 vs. 25,0 %, Tabelle 5). In keiner Behandlungsperiode trat ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. In Behandlungsperiode 2 trat unter Mexiletin bei einer Person ein UE auf, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte.

Tabelle 5: Zusammenfassung der UE für Behandlungsperiode 1 und 2 in der MYOMEX-Studie – Sicherheitspopulation

Unerwünschte Ereignisse	Mexiletin Patienten mit Ereignis n (%)	Placebo Patienten mit Ereignis n (%)
Behandlungsperiode 1	n = 12	n = 13
UE	4 (33,3)	6 (46,2)
SUE	0	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾	0	0
Behandlungsperiode 2	n = 13	n = 12
UE	11 (84,6)	3 (25,0)
SUE	0	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾	1	0

¹⁾ Angabe aus dem Studienbericht zur MYOMEX-Studie.

Abkürzungen: (S)UE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 6: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ für Behandlungsperiode 1 und 2 in der MYOMEX-Studie – Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mexiletin Patienten mit Ereignis n (%) ¹⁾	Placebo Patienten mit Ereignis n (%) ¹⁾
Behandlungsperiode 1	n = 12	n = 13
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (16,7)	2 (15,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	2 (15,4)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (16,7)	0
Erkrankungen des Nervensystems	2 (16,7)	1 (7,7)
Behandlungsperiode 2¹⁾	n = 13 ¹⁾	n = 12 ¹⁾
Störungen des Ohres und des Labyrinths	2 (15,4)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (30,7)	0
Übelkeit	2 (15,4)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (15,4)	1 (8,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (38,5)	1 (8,3)
Nasopharyngitis	2 (15,4)	1 (8,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (15,4)	0
Sturz	2 (15,4)	0
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	3 (23,1)	0
Muskelkontrakturen	2 (15,4)	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (7,7)	2 (16,7)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (15,4)	0
Schlafstörungen	2 (15,4)	0

¹⁾ In den nachgereichten Unterlagen war für die vorliegende Auswertung in Behandlungsperiode 2 die Gesamtanzahl an Personen mit Mexiletin-Behandlung mit 12 angegeben und mit Placebo-Behandlung mit 13. Diese Angaben stimmen nicht mit den Angaben im Studienbericht und weiteren Unterlagen des pU überein. Dort werden für Mexiletin 13 Personen und für Placebo 12 in Behandlungsperiode 2 berichtet. Die Angaben wurden dementsprechend korrigiert und der prozentuale Anteil neu berechnet.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

5 Diskussion

Der pU hat in den nachgereichten Unterlagen für die Endpunkte VAS Schweregrad der Muskelsteifheit, INQoL sowie Sicherheit nach Behandlungsperiode getrennte Analysen inklusive Effektschätzer nachgereicht. Durch die Aufsplittung nach Behandlungsperiode werden nur inter-individuelle Unterschiede analog einer Parallelgruppenstudie berücksichtigt.

Die in der mündlichen Anhörung erfragten Effektschätzer, welche die intra-individuelle Abhängigkeit der Daten berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt. Die in der Nutzenbewertung aufgeführten p-Werte der linearen, gemischten Modelle berücksichtigen das Cross-Over-Design adäquat und zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt von Mexiletin für die Endpunkte VAS Schweregrad der Muskelsteifheit und die durch den INQoL erfragten Lebensqualitätsskalen. In Abwesenheit von Effektschätzern, welche die Daten der gesamten MYOMEX-Studie sowie deren intra-individuelle Abhängigkeit berücksichtigen würden, bieten die nachgereichten Effektschätzer der Behandlungsperiode 1 und 2 die Möglichkeit, die Wirksamkeit von Mexiletin annähernd abzuschätzen. Dabei sind die in Behandlungsperiode 1 beobachteten Effektschätzer zu bevorzugen, da sie nicht durch eventuell vorhandene Carry-Over-Effekte beeinflusst werden. Für die binären Endpunkte (Symptomatik, UE) fehlt eine adäquate Modellierung, sodass die Ergebnisse lediglich deskriptiv dargestellt werden können. Für die UE ergibt sich die ausschließlich deskriptive Darstellung auch aus der Tatsache, dass insgesamt wenig bis keine Ereignisse für die relevanten Sicherheitsparameter bei vorliegender kleiner Stichprobe und kurzer Beobachtungsdauer aufgetreten sind.

Morbidität

In beiden Behandlungsperioden wurde ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Mexiletin gegenüber Placebo für den Endpunkt VAS Schweregrad der Muskelsteifheit beobachtet. In Behandlungsperiode 1 lag Hedges´ g bei -1,11 (95 %-KI: [-1,98; -0,25], $p = 0,01$). In Behandlungsperiode 2 war der Effektschätzer etwas kleiner (Hedges´ g: -1,08 (95 %-KI [-1,94; -0,22], $p = 0,02$). In der Subgruppenanalyse bezüglich der Mexiletin-Vorbehandlung konnte kein Hinweis auf einen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Mexiletin-naiven und Mexiletin-nicht-naiven Studienteilnehmenden für die Muskelsteifheit (VAS) in Behandlungsperiode 1 beobachtet werden.

Lebensqualität

Die Domänen Symptome und Lebensqualität des INQoL werden der Lebensqualität zugeordnet. Der Gesamtwert für die Lebensqualität setzt sich aus 5 Subdomänen zusammen, welche augenscheinlich der physischen (Subdomäne Aktivität), psychischen (Subdomänen Emotionen, Körperwahrnehmung) und sozialen (Subdomänen soziale Beziehungen, Unabhängigkeit) Komponente der Lebensqualität zugeordnet werden können. Im Rahmen der Validierung wurden entsprechend für jede Subdomäne Korrelationen mit anderen dem Konzept entsprechenden Skalen gezeigt (z. B. Subdomäne Unabhängigkeit mit dem Barthel-Index $r = 0,67$ [5], Subdomäne soziale Beziehungen mit SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit $r = -0,61$ [5], Subdomäne Emotionen mit HADS Depression $r = 0,66$ [5], Subdomäne Aktivität mit SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit $r = -0,71$ [4]). Die physische Komponente im Lebensqualitätsgesamtwert des INQoL wird augenscheinlich nur über eine Subdomäne (Aktivität) erfasst. Die innerhalb der Domäne Symptome erfassten Werte für Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue ergänzen die Erfassung der physischen Komponenten der Lebensqualität, gehen aber nicht in den Lebensqualität-Gesamt-

score ein. Sie stehen für sich und bilden einen Teilaspekt der Lebensqualität ab, da die Fragen über eine reine Abfrage der Symptomatik hinausgehen.

Für den INQoL wurden in diesem Amendment nur die Ergebnisse für Behandlungsperiode 1 dargestellt. Der pU hatte begründet, dass der INQoL zu Beginn der Behandlungsperiode 2 nicht erhoben wurde, da die Auswaschphase nur 4–8 Tage betrug und bei Erhebung am Ende der Behandlungsperiode 1 und zu Beginn der Behandlungsperiode 2 der INQoL innerhalb weniger Tage hätte zweimal ausgefüllt werden müssen, was durch das Prüfpersonal als nicht vertretbar gegenüber den Patientinnen und Patienten angesehen wurde. Dieses Vorgehen ist akzeptabel und verbreitet bei Cross-Over-Studien. Trotz dieser Argumentation werden in den nachgereichten Unterlagen für Behandlungsperiode 2 Baseline-Werte dargestellt, welche von denen in Behandlungsperiode 1 abweichen. Da unklar ist, wie sich diese Baseline-Werte ergeben und wie diese in die Berechnung eingegangen sind, und zudem die Erhebung im Studienbericht nicht beschrieben wird, werden die Ergebnisse der Behandlungsperiode 2 im Amendment nicht berichtet.

In Behandlungsperiode 1 zeigt sich für die einzelnen Symptomskalen jeweils eine bessere symptombedingte Lebensqualität unter Mexiletin im Vergleich zu Placebo. Klinisch relevante Unterschiede anhand von Hedges` g liegen für 3 der 4 Symptomskalen vor (Muskelblockade: Hedges` g: -1,45 (95%-KI: [-2,36; -0,55]), $p = 0,003$ / Schmerzen: Hedges` g: -1,63 (95%-KI: [-2,56; -0,70]), $p < 0,001$ / Fatigue: Hedges` g: -2,16 (95%-KI: [-3,18; -1,14]), $p < 0,001$). Für die Lebensqualität insgesamt, basierend auf den Subdomänen Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehung, Emotionen, Körperwahrnehmung, zeigte sich in Behandlungsperiode 1 kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Mexiletin und Placebo (Hedges` g: -0,61 (95%-KI: [-1,43; 0,21]), $p = 0,14$). Für 4 der 5 dem Lebensqualität-Gesamtwert zugrunde liegenden Subdomänen (Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen, Emotionen) wurden auch in Behandlungsperiode 1 statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen beobachtet (Aktivität: Hedges` g: -2,63 (95%-KI: [-3,75; -1,52]), $p < 0,001$ / Unabhängigkeit: Hedges` g: -1,37 (95%-KI: [-2,26; -0,47]), $p = 0,004$ / Soziale Beziehungen: Hedges` g: -1,52 (95%-KI: [-2,44, -0,61]), $p = 0,002$ / Emotionen: Hedges` g: -1,39 (95%-KI: [-2,29; -0,49]), $p = 0,004$).

Sicherheit

Die Sicherheitsdaten werden nur deskriptiv berichtet, da insgesamt wenig bis keine Ereignisse für die relevanten Sicherheitsparameter bei vorliegender kleiner Stichprobe und kurzer Beobachtungsdauer aufgetreten sind.

In Behandlungsperiode 1 wurden unter Placebo insgesamt 6 UE berichtet unter Mexiletin 4. In Behandlungsperiode 2 traten unter Mexiletin häufiger UE auf als unter Placebo (84,6 vs. 25,0 %, Tabelle 5). In keiner Behandlungsperiode trat ein SUE auf. Nur in Behandlungsperiode 2 trat unter Mexiletin bei einer Person ein UE auf, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte. Häufige Systemorganklassen (Inzidenz ≥ 10 %) in beiden Behandlungsperioden waren Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems.

Referenzen

1. **Assistance Publique - Hopitaux de Paris (AP-HP).** Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias - study Myomex; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
2. **Lupin Europe.** Namuscla (Mexiletine Hydrochloride) – EMEA/H/C/4584: Day 120 Questions – Clinical aspects; Response to Question 47 [unveröffentlicht]. 2019.
3. **Lupin Europe.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Mexiletin (Namuscla) [unveröffentlicht]. 12.06.2019.
4. **Sansone VA, Panzeri M, Montanari M, Apolone G, Gandossini S, Rose MR, et al.** Italian validation of INQoL, a quality of life questionnaire for adults with muscle diseases. Eur J Neurol 2010;17(9):1178-1187.
5. **Vincent KA, Carr AJ, Walburn J, Scott DL, Rose MR.** Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). Neurology 2007;68(13):1051-1057.