

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mexiletin (Namuscla[®])

Lupin Europe GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
EKG	Elektrokardiogramm
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FPS-R	Face Pain Scale-Revised
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
KG	Körpergewicht
MBS	Myotonia Behavior Scale
NDM	Nicht-dystrophe Myotonie
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory TM
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
TUG	Timed-up-and-go

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lupin Europe GmbH
Anschrift:	Hanauer Landstraße 139-143 60314 Frankfurt am Main Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lupin Europe GmbH
Anschrift:	Hanauer Landstraße 139-143 60314 Frankfurt am Main Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mexiletin
Handelsname:	Namuscla®
ATC-Code:	C01BB02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	17160 ^a 17159 ^b
Pharmazentralnummer (PZN)	15294088 15294094 20099087 20099093
ICD-10-GM-Code	G71.1 Myotone Syndrome
Alpha-ID	I127761, I84646, I10755, I81701, I133966, I75960, I126743, I21102, I126744, I81101, I64692, I10754, I85640, I77271, I31758, I21100
a: ASK-Nummer von Mexiletinhydrochlorid b: ASK-Nummer von Mexiletin (aktiver Wirkstoff)	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Symptomatische Behandlung von Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg, Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen ^b	28.05.2026 ^c	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Gemäß Fachinformation. Die Population der erwachsenen Patienten ab 18 Jahren war bereits im Jahr 2019 Gegenstand einer Nutzenbewertung (G-BA Beschluss: 01. August 2019). Für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier ist ausschließlich die Population der pädiatrischen Patienten von 6 bis einschließlich 17 Jahren relevant (fett gedruckt). c: Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf die pädiatrische Indikation; für erwachsene Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen erfolgte die Zulassung bereits am 18.12.2018 (siehe Tabelle 1-5).		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Namuscla® ist für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen indiziert	18.12.2018

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung von Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen	Nicht zutreffend.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 07.06.2013 wurde Mexiletin von der Europäischen Kommission der Status eines Medikaments für seltene Leiden zur Behandlung von nicht-dystrophen myotonen Störungen zugesprochen (Vorgangsnummer: EU/3/13/1126), wodurch der Zusatznutzen von Mexiletin gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 des Sozialgesetzbuches (SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses als nachgewiesen gilt. Daher sind Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Mexiletin wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) zugelassen. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 des SGB V durch die Zulassung als belegt. In die Studie MEX-NM-301, die zur Nutzenbewertung von Mexiletin im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen wurde, wurden insgesamt 12 Personen aufgenommen. Die Aufnahme erfolgte schrittweise und sequenziell in zwei Alterskohorten. Sieben Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 wurden zuerst in Kohorte 1 eingeschlossen. Die Rekrutierung in Kohorte 2 war abhängig davon, dass keine Sicherheitsbedenken in Kohorte 1 festgestellt wurden, basierend auf der Bewertung durch das Datenüberwachungsgremium, und dass die Dosierung für die Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre durch ein Pharmakokinetik-Modell bestätigt wurde. Nach der Bestätigung der Sicherheit und Dosierung wurden 5 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren in Kohorte 2 eingeschlossen. Alle Teilnehmer (100 %) haben die Studie vollständig abgeschlossen. Beide Kohorten zusammen bilden die Gesamtpopulation. Auf die Darstellung der Studienergebnisse in den einzelnen Kohorten wird an dieser Stelle verzichtet. Der G-BA fordert für Subgruppenanalysen selbst eine Mindestanzahl von 10 Patienten pro Subgruppe, um signifikante Ergebnisse sicherzustellen. Dies impliziert, dass die Ergebnisse der kleinen Kohorten in dieser Studie (7 Patienten in Kohorte 1 und 5 Patienten in Kohorte 2) keine relevanten oder belastbaren Aussagen liefern können.

Für die Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus der Zulassungsstudie MEX-NM-301 in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Die Ergebnisse, die zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorgelegt werden, werden nachfolgend zusammengefasst.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie MEX-NM-301 nicht als Endpunkt präspezifiziert. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben. Während der Studie gab es keine Todesfälle.

Morbidität

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden der Kategorie Morbidität zugeordnet: Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit einer visuellen

Analogskala (VAS), Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit einer überarbeiteten Gesichtsschmerzskala (Face Pain Scale-Revised, FPS-R), Myotonia Behavior Scale (MBS), Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer, Augenschließ- und Handgriff-Myotonie sowie Timed-up-and-go(TUG)-Test.

Patientenberichtete Myotonie-Symptome

Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS oder FPS-R

Die Muskelsteifheit ist das Leitsymptom der nicht-dystrophischen Myotonie(NDM)-Patienten und führt bei einem Großteil der Betroffenen zu einer deutlichen Einschränkung der Mobilität und Alltagsbewältigung. Darüber hinaus stellen ausgeprägte Schmerzen sowie Schwäche und Müdigkeit zentrale Beschwerden dar, die die Lebensqualität der Patienten oftmals erheblich beeinträchtigen. Die Symptome haben nicht nur physische, sondern auch emotionale und soziale Auswirkungen, da die pädiatrischen Patienten häufig Schwierigkeiten haben, alltägliche Aktivitäten zu bewältigen und am sozialen sowie schulischen Leben teilzunehmen. Eine konsequente symptomatische Behandlung ist daher von zentraler Bedeutung, um Funktionseinschränkungen zu reduzieren, Teilhabe zu ermöglichen und die langfristige Prognose zu verbessern.

Die Symptome Muskelsteifheit, Schmerzen sowie Schwäche und Müdigkeit wurden in der MEX-NM-301-Studie anhand von validierten Messinstrumenten von den pädiatrischen Patienten selbst berichtet, wobei altersgerechte Selbsteinschätzungsskalen verwendet wurden. Die VAS wurde für die Selbsteinschätzung dieser Myotonie-Symptome für pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren eingesetzt und ist als absolutes Maß konstruiert, mit einer 100 mm langen, geraden, horizontalen Linie, die die Endpunkte „kein [Symptom]“ und „schlimmstmögliches [Symptom]“ aufweist. Patienten im Alter von 6 bis < 8 Jahren berichten ihre Myotonie-Symptome mithilfe der FPS-R. Die FPS-R ist ein kindgerechtes Instrument zur Selbstbewertung, das speziell zur Beurteilung von Symptomen bei jüngeren Patienten angewendet wird. Dabei wird das Symptomempfinden auf einer 6-Punkte-Skala von 0 bis 10 grafisch dargestellt, wobei Gesichter mit den Werten 0, 2, 4, 6, 8 und 10 (0 = kein Symptom; 10 = schlimmstmögliches Symptom) verwendet werden.

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 zeigen, dass die Behandlung mit Mexiletin zu einer deutlichen Verbesserung der Myotonie-Symptome führt. Es wurde eine numerische Verringerung des durchschnittlichen VAS-Scores für die patientenberichtete Muskelsteifheit um -48,00 Punkte (SD: 27,407) zu Tag 56 gegenüber Baseline festgestellt. Damit einhergehend wurde für 88 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Muskelsteifheit beobachtet. Auch die mittleren VAS-Scores für den patientenberichteten Schmerz (-4,25 [SD: 14,636] zu Tag 56 gegenüber Baseline) und die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit (-23,25 [SD: 28,689] zu Tag 56 gegenüber Baseline) verringerten sich numerisch über den Verlauf der Studie mit klinisch relevanten Verbesserungen des Schmerzes bei 25 % der Patienten und klinisch relevanten Verbesserungen der Schwäche und Müdigkeit bei 75 % der Patienten. Für jeweils nur einen Patienten (12 %) wurde eine klinisch relevante Verschlechterung der Muskelsteifheit sowie der Schmerzen beobachtet. Zwei Patienten (25 %) berichteten für die Schwäche und Müdigkeit eine klinisch relevante Verschlechterung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Selbsteinschätzung der Myotonie-Symptome von Patienten unter 8 Jahren, gemessen mittels FPS-R, zeigten ebenfalls eine Verringerung der Muskelsteifheit (-3,00 Punkte [SD: 1,414] zu Tag 56 gegenüber Baseline). Während die FPS-R-Messung in Bezug auf den patientenberichteten Schmerz ebenfalls eine numerische Verringerung zeigte (-1,00 Punkte [SD: 1,414] zu Tag 56 gegenüber Baseline), wies die Bewertung von Schwäche und Müdigkeit bei Patienten unter 8 Jahren – im Gegensatz zu den mittels VAS ermittelten Verbesserungen bei Patienten über 8 Jahren – eine numerische Verschlechterung auf (2,00 Punkte [SD: 0,000] zu Tag 56 gegenüber Baseline). Ein möglicher Erklärungsansatz für die im Verlauf der Studie beobachtete Zunahme der patientenberichteten Schwäche und Müdigkeit wäre, dass an den Erhebungstagen zahlreiche kognitive und motorische Untersuchungen stattfanden, die bei den pädiatrischen Patienten zu erhöhter Erschöpfung geführt haben, was wiederum zu den höheren Bewertungen von Schwäche und Müdigkeit beitrug. Die Belastungen stehen jedoch nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation, sondern sind vielmehr eine Folge des umfangreichen Untersuchungsprogramms sowie der für Kinder und Jugendliche ungewohnten Untersuchungssituation.

Im Rahmen der Responderanalyse wurden sämtliche klinisch relevante Veränderungen erfasst, die als Überschreitung der Minimal Relevanten Schwelle von 15 % der Skalenspannweite definiert sind. Im Verlauf der Studie berichteten alle Patienten anhand der FPS-R eine klinisch relevante Verbesserung der Muskelsteifheit, während 50 % der Patienten auch eine Verbesserung der Schmerzen sowie der Schwäche und Müdigkeit angaben. Gleichzeitig zeigte sich im Verlauf der Studie jedoch auch eine klinisch relevante Veränderung zu weniger günstigen Werten bei den Patienten, deren Symptome mittels FPS-R erfasst wurden. Die Ergebnisse der FPS-R zeigen dennoch durch die numerische Verringerung der FPS-R-Scores zu Tag 56 gegenüber Baseline eine Verbesserung der patientenberichteten Muskelsteifheit sowie der Schmerzen und unterstützen somit die Beobachtungen der symptomatischen Verbesserungen, die mittels der VAS für Patienten über 8 Jahren berichtet wurden.

Eine symptomatische Verbesserung der NDM-Leitsymptome Muskelsteifheit, Schmerzen sowie Schwäche und Müdigkeit ermöglicht den pädiatrischen Patienten eine deutliche Steigerung ihrer körperlichen Funktion und Teilnahme am Alltag. Die Studiendaten zeigen, dass die Kernsymptome der Myotonie unter der Behandlung von Mexiletin reduziert werden, was sich positiv auf die Beweglichkeit und Selbständigkeit der Kinder und Jugendlichen auswirkt. Dadurch können alltägliche Herausforderungen, wie das Treppensteigen oder das Halten von Gegenständen, leichter gemeistert werden und die Teilnahme an sozialen und schulischen Aktivitäten gefördert werden.

MBS

Die MBS ist ein wichtiges, patientenrelevantes Instrument zur Bewertung der Auswirkungen von myotonischen Erkrankungen auf die alltäglichen Aktivitäten der Patienten. Die Erhebung der MBS erfolgt, indem die Patienten eine von sechs vorgegebenen Aussagen, die den Einfluss der Muskelsteifheit auf ihr tägliches Leben am besten beschreiben, auswählen.

In der Studie MEX-NM-301 verbesserte sich der durchschnittliche MBS-Score unter der Behandlung von Mexiletin. Zu Tag 56 konnte eine numerische Verbesserung von

-1,10 Punkten (SD: 1,370) im patientenberichteten MBS-Score gegenüber Baseline beobachtet werden. Insgesamt erreichten 60 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im MBS-Score im Verlauf der Studie. Eine klinisch relevante Verschlechterung im MBS-Score wurde lediglich für einen Patienten (10 %) beobachtet.

Die Verbesserung im MBS-Score deutet darauf hin, dass die Patienten durch Mexiletin eine spürbare Reduktion der Muskelsteifheit erfahren, was ihre täglichen Aktivitäten insgesamt weniger beeinträchtigt.

Körperliche Funktionalität

Für die Beurteilung der körperlichen Funktionalität wurden in der Studie MEX-NM-301 die Endpunkte Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer, Augenschließ- und Handgriff-Myotonie und der TUG-Test erhoben.

Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer

Der Handgriff-Myotonie-Test quantifiziert die Auswirkungen der Myotonie auf die körperliche Funktionalität des Handgriffs. Die Handgriff-Myotonie wird quantitativ mit einem kommerziell erhältlichen Griff-Dynamometer und einem computergestützten Erfassungssystem gemessen.

Die Zeit, die benötigt wird, um von 90 % auf 5 % der maximalen Kraft nach einem erzwungenen Handgriff der rechten Hand zu entspannen, verkürzte sich kontinuierlich im Verlauf der MEX-NM-301-Studie unter der Behandlung mit Mexiletin. Im Durchschnitt benötigten die Patienten bei der letzten Erhebung am Tag 56 etwa ein Viertel weniger Zeit als zu Beginn der Studie, um den Handgriff-Myotonie-Test abzuschließen (-0,09 Sekunden [SD: 0,174] zu Tag 56 gegenüber Baseline). Dies weist auf eine verringerte Myotonie-Symptomatik sowie auf eine verbesserte Mobilität und Funktionalität des Handgriffs der pädiatrischen Patienten hin.

Augenschließ- und Handgriff-Myotonie

Um die Myotonie-Symptome und funktionellen Einschränkungen der Patienten weiter zu beurteilen, wurden die Augenschließ- und Handgriff-Myotonie untersucht. Bei dieser Untersuchung wurde die Zeit, die bis zur Entspannung der Muskeln nach einer erzwungenen Kontraktion benötigt wird, gemessen.

Während keine Verbesserung der Augenmyotonie im Verlauf der Studie MEX-NM-301 unter der Behandlung von Mexiletin beobachtet werden konnte, verkürzte sich die Zeit, die benötigt wurde, um eine zuvor fest geschlossene Faust zu öffnen. Im Durchschnitt benötigten die Patienten bei der letzten Erhebung an Tag 56 etwa ein Fünftel weniger Zeit als zu Beginn der Studie, um die Faust zu lösen (-0,34 Sekunden [SD: 1,417] zu Tag 56 gegenüber Baseline). Das Ergebnis der schnelleren Öffnung des Handgriffs gemessen nach Zeit unterstützt die Beobachtungen des Handgriff-Myotonie-Tests, der mithilfe des Griff-Dynamometers gemessen wurde. Die Ergebnisse beider Tests deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Mexiletin die Handfunktion der pädiatrischen Patienten verbessert, was entscheidend für die Selbstständigkeit der Kinder und Jugendlichen sein kann, da dadurch alltägliche Aktivitäten wie Essen, Ankleiden, Spielen, Schreiben und die eigene Körperhygiene erleichtert werden.

TUG-Test

Der TUG-Test dient der quantitativen Messung der körperlichen Funktionalität und Mobilität der Patienten. Er erfasst die Zeit, die eine Person benötigt, um von einem Stuhl aufzustehen, eine Distanz von drei Metern zu gehen, zum Stuhl zurückzukehren und sich wieder hinzusetzen.

In der Studie MEX-NM-301 konnte über den Zeitraum von Baseline bis zum Tag 56 eine geringe Abnahme der Zeit zur Durchführung des TUG-Tests beobachtet werden. Unter der Behandlung mit Mexiletin verkürzte sich die durchschnittliche Zeit, die für die Durchführung des TUG-Tests benötigt wurde, um -0,34 Sekunden (SD: 2,445) zu Tag 56 gegenüber Baseline.

Die geringen Verbesserungen im TUG-Test lassen sich dadurch erklären, dass die pädiatrischen Patienten bereits zu Studienbeginn niedrige Baseline-Werte aufwiesen. Im Durchschnitt benötigten die Patienten zu Baseline 7,83 Sekunden (SD: 1,952) für die Absolvierung des TUG-Tests, was unter der Grenze von ≤ 10 Sekunden liegt, ab der von einer Mobilitätseinschränkung ausgegangen wird. Zu beachten ist, dass der TUG-Test ursprünglich entwickelt wurde, um die grundlegende funktionelle Mobilität von gebrechlichen älteren Menschen zu überprüfen. Die ≤ 10 -Sekunden-Grenze wurde daher nicht spezifisch für Kinder und Jugendliche validiert. Im Vergleich dazu benötigen gesunde Kinder im Durchschnitt 5,61 Sekunden (SD: 1,06) für die Durchführung des TUG-Tests. Die verkürzte durchschnittliche Zeit für die Durchführung des TUG-Tests in der MEX-NM-301 Studie deutet auf eine Verbesserung der körperlichen Funktion und Mobilität hin, wobei der Spielraum für signifikante messbare Veränderungen aufgrund der bereits niedrigen Ausgangswerte begrenzt war.

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 zeigen insgesamt, dass die körperliche Funktionalität der NDM-Patienten durch die Behandlung mit Mexiletin verbessert wurde. Insbesondere verkürzte sich die Zeit, die benötigt wurde, um den Handgriff-Myotonie-Test abzuschließen, sowie die Zeit zum Öffnen einer zuvor geschlossenen Faust, was auf eine reduzierte Myotonie-Symptomatik und verbesserte Handfunktion hinweist. Obwohl keine Verbesserung der Augenmyotonie festgestellt wurde, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Kinder und Jugendlichen durch die Behandlung in ihrer Selbstständigkeit und Lebensqualität profitieren, insbesondere bei alltäglichen Aktivitäten wie dem Greifen von Gegenständen. Diese Verbesserungen können auch die soziale und schulische Teilhabe der Kinder positiv beeinflussen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MEX-NM-301 der Endpunkt Pediatric Quality of Life InventoryTM (PedsQL) erhoben und die Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt.

PedsQL

Der PedsQL ist ein wissenschaftlich validiertes Instrument für die patientenberichtete Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wurde in der Version 4.0 (Generic Core Scales) zusammen mit dem neuromuskulären Modul (Version 3.0) in der Studie verwendet. Der PedsQL und das dazugehörige neuromuskuläre Modul bestehen aus spezifischen multidimensionalen Likert-Skalen, die sowohl generische als auch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

krankheitsspezifische Ansätze zur Bewertung der Lebensqualität integrieren. Der PedsQL 4.0 Generic Core Scales bewertet die letzten vier Wochen und umfasst 23 Fragen, die in eine Gesamtskala sowie vier Funktionsskalen der folgenden Domänen unterteilt werden: körperlicher Bereich, emotionaler Bereich, sozialer Bereich und schulischer Bereich. Der PedsQL 3.0 Neuromuskuläres Modul bewertet ebenfalls die letzten vier Wochen und umfasst 25 Fragen, die in eine Gesamtskala sowie drei Subskalen unterteilt werden: neuromuskuläre Erkrankung, Kommunikation und Möglichkeiten der Familie. Die Antwortmöglichkeiten bestehen aus einer Skala von 0 bis 4, wobei ein höherer Wert ein schlechteres Ergebnis darstellt. Die Items werden entgegengesetzt bewertet und linear auf einer 0 - 100-Skala transformiert, sodass ein hoher Gesamtscore auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hindeutet. Es stehen altersspezifische Fragebögen zur Verfügung. Die Bewertung der PedsQL-Fragebögen erfolgt durch die pädiatrischen Patienten selbst und wurde zusätzlich von deren Eltern bzw. Stellvertreter beantwortet.

Nach Selbsteinschätzung der pädiatrischen Patienten verbesserte sich der Gesamtscore des PedsQL 4.0 von 59,50/100 Punkten zu Baseline auf 74,60/100 Punkte zu Tag 56, während die Eltern/ Stellvertreter eine Verbesserung von 54,20/100 Punkten zu Baseline auf 63,70/100 Punkte zu Tag 56 berichteten. In beiden Befragungen zeigte die körperliche Funktionsskala die deutlichsten Verbesserungen, die sich in einer Zunahme der Scorepunkte widerspiegeln. Die Patienten berichteten eine Zunahme der Skalenwerte von 47,30/100 Punkten zu Baseline auf 72,60/100 Punkte zu Tag 56, während die Eltern/ Stellvertreter eine Zunahme von 48,90/100 Punkten zu Baseline auf 67,30/100 Punkte zu Tag 56 angaben.

Der Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul) zeigte nach Patientenbewertung eine Verbesserung von 71,78/100 Punkten zu Baseline auf 81,80/100 Punkte zu Tag 56, während die Eltern/ Stellvertreter hier eine minimale Zunahme von 66,70/100 Punkten zu Baseline auf 67,40/100 Punkte zu Tag 56 berichteten.

Eine klinisch relevante Verbesserung erreichten 50 % der Patienten für den PedsQL 4.0-Gesamtscore, während dies von den Eltern/ Stellvertretern für 40 % der Patienten berichtet wurde. Für die körperliche Funktionsskala wurde sowohl nach Selbsteinschätzung der Patienten als auch der Eltern/ Stellvertreter bei 70 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde nach Selbsteinschätzung der pädiatrischen Patienten nur für einen Patienten (10 %) in der schulischen Funktionsskala festgestellt. Nach der Beurteilung der Eltern/ Stellvertreter wurde in nahezu allen Funktionsskalen bei einem Patienten (10 %) und in der sozialen Funktionsskala bei zwei Patienten (20 %) eine Verschlechterung erfasst.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301, dass die Behandlung mit Mexiletin zu deutlichen Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von pädiatrischen Patienten mit NDM führt, wie die Ergebnisse des PedsQL demonstrieren. Die Ergebnisse der Befragung der Eltern/ Stellvertreter unterstützen die positiven Bewertungen der pädiatrischen Patienten, auch wenn das Ausmaß der Verbesserungen in der elterlichen Beurteilung weniger ausgeprägt ist. Beide Perspektiven zeigen dennoch übereinstimmend, dass Mexiletin die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit NDM

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verbessert. Insbesondere für die körperliche Funktionsskala wurde die größte Verbesserung beobachtet, was darauf hindeutet, dass die Kinder und Jugendlichen unter Mexiletin eine gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erfahren. Die Tatsache, dass 50 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im Gesamtscore und 70 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung in der körperlichen Funktionsskala des PedsQL 4.0 erreichten, unterstreicht die positive Wirkung der Therapie auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten.

Sicherheit

In der Studie MEX-NM-301 erlebten 60 % der Patienten mindestens ein UE unter der Behandlung mit Mexiletin. Dabei wurden lediglich milde UE (Grad 1) festgestellt. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Therapieabbrüche auf. Die häufigsten UE nach System Organ Class betrafen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des Nervensystems, die jeweils bei 30 % der Patienten beobachtet wurden. Die am häufigsten berichteten Preferred Terms waren Übelkeit, die bei 30 % der Patienten auftraten, sowie Kopfschmerzen, die bei 20 % der Patienten festgestellt wurden.

Die berichteten UE stehen im Einklang mit der Fachinformation und konnten im Rahmen der Behandlung in der Regel gut kontrolliert werden. Darüber hinaus waren die während der Behandlung mit Mexiletin aufgetretenen Ereignisse und deren Häufigkeit vergleichbar mit den Ergebnissen der Studien, die die symptomatische Behandlung mit Mexiletin von erwachsenen NDM-Patienten untersuchen. Somit entspricht das Sicherheitsprofil von Mexiletin dem bekannten Sicherheitsprofil der erwachsenen NDM-Patienten. Insgesamt weist Mexiletin ein günstiges Sicherheitsprofil mit ausschließlich milden und gut kontrollierbaren UE auf, wodurch die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Mexiletin als sicher eingestuft werden kann.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung von Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

Mexiletin ist zur symptomatischen Behandlung von Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg, Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen indiziert. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mexiletin wird die pivotale, einarmige, unverblindete, Phase 3 Studie MEX-NM-301 vorgelegt. Die Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Mexiletin bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit NDM. Es handelt sich um die für das vorliegende Anwendungsgebiet verfügbare Evidenz.

Die Ergebnisse zeigen, dass Mexiletin eine deutliche Verbesserung der Leitsymptome der nicht-dystrophen myotonen Störungen wie Muskelsteifheit, Schmerzen, sowie Schwäche und Müdigkeit bewirkt, die mittels der VAS und der FPS-R erfasst wurden. Eine deutliche Verbesserung der Muskelsteifheit und deren Auswirkungen auf das alltägliche Leben wurde ebenfalls mittels der patientenberichteten MBS erfasst. Diese symptomatischen Verbesserungen deuten auf eine Steigerung der körperlichen Funktionalität und Mobilität der pädiatrischen Patienten hin, was sich positiv auf die Bewältigung alltäglicher Herausforderungen wie das Ankleiden oder Greifen von Gegenständen auswirken kann. Dies wird durch die Ergebnisse der Handgriff-Myotonie-Tests unterstützt. Darüber hinaus ermöglicht die Reduktion der myotonen Symptome eine bessere Teilhabe am sozialen und schulischen Leben, was die psychosoziale Gesundheit und das emotionale Wohlbefinden der pädiatrischen Patienten fördert, wie durch die Ergebnisse PedsQL demonstriert wurde. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mittels PedsQL zeigte außerdem, dass insbesondere Verbesserungen im körperlichen Bereich durch die Behandlung mit Mexiletin erzielt werden konnten. Die positiven Effekte auf die Lebensqualität und die Selbstständigkeit unterstreichen die therapeutische Bedeutung von Mexiletin für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei Kindern und Jugendlichen mit NDM. Mexiletin weist zudem ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil auf, welches durch ausschließlich milde und gut handhabbare Nebenwirkungen gekennzeichnet ist. Insgesamt bietet Mexiletin eine wirksame und sichere Therapieoption, die die einschränkenden Symptome der NDM, die Lebensqualität und die langfristige Prognose der betroffenen Patienten nachhaltig verbessert.

Mit der vorliegenden Studie MEX-NM-301 stehen für die NDM im Kindesalter erstmals klinische Daten zur Verfügung, die konsistente symptomatische Verbesserungen in mehreren patientenrelevanten Endpunkten zeigen und damit einen Anhaltspunkt für einen klinisch

therapierelevanten Nutzen liefern. In der Gesamtschau aller betrachteten Aspekte, der Datenlage, der Seltenheit der Erkrankung sowie des hohen therapeutischen Bedarfs und unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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

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

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

Die Zielpopulation umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren, die unter klinischen Symptomen der NDM, wie Handgriff-Myotonie, Myotonie in den Beinmuskeln oder anderen Myotonie-Symptomen, leiden. Diese ultra-seltene neuromuskuläre Erkrankung ist durch eine verzögerte Muskelrelaxation nach einer gewollten oder provozierten Muskelkontraktion gekennzeichnet, wobei Muskelsteifheit das zentrale Symptom darstellt. Die Symptome treten häufig bereits im Kindesalter auf und verschlechtern sich im Verlauf der Erkrankung. Neben der Muskelsteifheit leiden die Patienten unter Muskelschwäche, Müdigkeit und Schmerzen, die ihre Mobilität und Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Von NDM betroffene Kinder benötigen daher eine umfassende Betreuung und Unterstützung, um die negativen Auswirkungen der Erkrankung zu reduzieren.

Neben den physischen Einschränkungen können auch psychische Belastungen wie Ängste, Traurigkeit und soziale Isolation auftreten, die das Selbstwertgefühl und die psychosoziale Gesundheit der Kinder und Jugendlichen zusätzlich beeinträchtigen. Die Betroffenen haben häufig Schwierigkeiten, alltägliche Aktivitäten auszuführen und am sozialen Leben teilzunehmen. Die Auswirkungen der Erkrankung sind besonders prägend, da die Patienten sich aufgrund ihres jungen Alters noch in der körperlichen, sozialen und emotionalen Entwicklung befinden und die Einschränkungen sie nachhaltig bis ins Erwachsenenalter begleiten.

Da die Erkrankung nicht nur die körperliche Gesundheit, sondern auch die Entwicklung und Lebensqualität der jungen Patienten negativ beeinflusst, handelt es sich um eine besonders vulnerable Patientenpopulation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Therapeutischer Bedarf

Myotone Störungen sind eine erbliche, ultraseltene, heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch das gemeinsame klinische Symptom Myotonie verbunden sind. Die wichtigsten klinischen Manifestationen der NDM umfassen Steifheit infolge von Myotonie sowie schwer behandelbare Myalgien, die eine erhebliche Belastung für die Patienten darstellen. Diese Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich und erfordern dringend therapeutische Maßnahmen, um Schmerzen zu lindern, die Funktionsfähigkeit zu verbessern und das allgemeine Wohlbefinden der betroffenen Kinder und Jugendliche zu steigern. Die pharmakologische Behandlung fokussiert sich, wie in den aktuellen Leitlinien beschrieben, auf die Linderung der myotonen Symptome.

Die verfügbaren Empfehlungen zur Behandlung der NDM beschränken sich auf eine S1-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), internationale Empfehlungen im aktuellen Cochrane Review sowie Konsensusberichte von internationalen Experten. Aufgrund der geringen verfügbaren Evidenz zur pharmakologischen Behandlung der NDM basiert die AWMF-Leitlinie auf einem niedrigen Evidenzlevel und wird durch ausschließlich erfahrungsbasierte Empfehlungen ergänzt. Mit der Priorisierung evidenzbasierter Ansätze bietet diese Leitlinie jedoch die beste verfügbare, strukturierte Übersicht über die medikamentösen Therapieoptionen im deutschen Versorgungskontext.

Die AWMF-Leitlinie empfiehlt Mexiletin als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung der NDM. Mexiletin ist das erste und derzeit einzige von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zugelassene Medikament für diese Indikation. Die frühe Aufnahme von Mexiletin in die Leitlinie, noch vor der offiziellen Zulassung, unterstreicht insbesondere seine klinische Relevanz im Behandlungsalltag. Alle weiteren in der Leitlinie genannten Medikamente – darunter Lamotrigin, Carbamazepin, Acetazolamid, Propafenon und Flecainid – werden ausschließlich off-label eingesetzt. Lamotrigin wird als weitere Option der ersten Wahl genannt, während Carbamazepin insbesondere bei Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit von Mexiletin oder Lamotrigin als Mittel der zweiten Wahl empfohlen wird. Propafenon und Flecainid werden aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils und der begrenzten Evidenzbasis mit geringerer Priorität aufgeführt. Es ist zudem zu beachten, dass die Leitlinie nicht zwischen Erwachsenen und Kindern unterscheidet und somit keine spezifischen Empfehlungen für die pädiatrische Population enthält. Die Wahl des Medikaments sollte daher stets individuell erfolgen und Faktoren wie genetische Subtypen, Komorbiditäten und eine mögliche Schwangerschaftsplanung berücksichtigen.

Die genannten Off-Label-Alternativen stellen keine gezielte Behandlung der NDM-bedingten Myotonie dar und sind aufgrund begrenzter Evidenz, der meist als geringer empfundenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirksamkeit und ungünstiger Nebenwirkungsprofile weniger geeignet als Mexiletin zur symptomatischen Behandlung von NDM im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Mexiletin

Die Zulassung von Mexiletin für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren schließt eine bisher bestehende Versorgungslücke für diese vulnerable Patientengruppe mit nicht-dystrophen myotonen Erkrankungen. Vor der Zulassung bestand ein erheblicher therapeutischer Bedarf, da keine zugelassene pharmakologische Behandlungsoption für pädiatrische NDM-Patienten verfügbar war. Die Off-Label-Anwendung anderer Wirkstoffe war mit eingeschränkter Verfügbarkeit, regionalen Versorgungsunterschieden und Sicherheitsrisiken verbunden, da nur wenige erfahrene Ärzte bereit waren, diese Medikamente zu verschreiben. Mexiletin bietet nun eine klinisch geprüfte und sichere Therapieoption, die sowohl die Behandlungssicherheit erhöht als auch die Bereitschaft zur pharmakologischen Therapie bei jungen Patienten fördert.

Mexiletin ist ein Natriumkanalblocker der Klasse IB, der gezielt auf die muskulären spannungsabhängigen Natriumkanäle wirkt. Es stabilisiert das Ruhepotential und reduziert die übermäßige Erregbarkeit der Muskelzellen, wodurch die zentralen Symptome der NDM, wie Muskelsteifheit und Mobilitätseinschränkungen, effektiv gelindert werden. Im Vergleich zu anderen Off-Label-Therapieoptionen zeigt Mexiletin eine überlegene Wirksamkeit bei der Reduktion von Muskelsteifheit und der Verbesserung der Lebensqualität, während gleichzeitig eine gute Verträglichkeit gewährleistet ist. Die Zulassung des Medikaments ermöglicht es, die erheblichen Sicherheitsrisiken zu vermeiden, die mit dem bisherigen Off-Label-Einsatz verbunden waren.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin wurden in der adulten Patientenpopulation durch zwei randomisierte, kontrollierte Studien sowie eine Post-Autorisation Safety Study mit hoher Evidenz bestätigt. In den Studien wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduktion der klinischen Myotonie dokumentiert. Patienten berichteten von einer Reduktion der Muskelsteifheit, einer verbesserten Mobilität und einer Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens. Langzeitdaten aus der Post-Autorisation Safety Study zeigen, dass diese Verbesserungen auch nach 24 Monaten konsistent berichtet werden, ohne dass neue UE auftraten. Die meisten Nebenwirkungen waren mild bis moderat und gut kontrollierbar.

Die Studie MEX-NM-301, die sich auf die Sicherheit und pharmakokinetischen Eigenschaften von Mexiletin bei pädiatrischen Patienten konzentrierte, bestätigte ebenfalls die klinisch belegte Wirksamkeit des Medikaments. Dabei wurden Verbesserungen in den Bereichen Muskelsteifheit, Schmerzen und Mobilität dokumentiert, die von einer guten Verträglichkeit begleitet wurden. Diese positiven Effekte gingen mit einer Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen einher, sodass die symptomatische Behandlung mit Mexiletin nicht nur die körperlichen Einschränkungen verringert, sondern auch die Selbstständigkeit sowie die psychosoziale Gesundheit dieser vulnerablen Patientengruppe fördern kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung von Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit nicht-dystrophischen myotonischen Erkrankungen	84 – 96 Patienten pro Jahr
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Behandlung von Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen	Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen	Nicht quantifizierbar	84 – 96
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung von Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen	<u>Minimum (Patienten 20 – 30 kg KG):</u> Noch nicht im Handel verfügbar <u>Maximum (Patienten ≥ 60 kg KG):</u> 16.746,93 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Behandlung von Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen	Nicht zutreffend ^b	Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen	---
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Mexiletin wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zugelassen. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 des SGB V als nachgewiesen. Daher sind Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Vor Behandlungsbeginn mit Mexiletin sollte vom Kardiologen eine detaillierte und sorgfältige kardiale Beurteilung (EKG, 24- bis 48-Stunden Langzeit-EKG und Echokardiografie) durchgeführt werden, um die kardiale Verträglichkeit von Mexiletin zu bestimmen. Eine kardiale Beurteilung kurz nach Behandlungsbeginn (z. B. innerhalb von 48 Stunden) wird empfohlen. Zusätzlich sollte bei jedem Patienten eine Elektrolytbestimmung durchgeführt werden, wobei jede Elektrolytstörung vor der Verabreichung von Mexiletin korrigiert werden muss.

Dosierung bei Erwachsenen ab 18 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis von Mexiletin beträgt 167 mg täglich (1 Kapsel pro Tag). Nach mindestens 1 Behandlungswoche kann die Tagesdosis, je nach klinischem Ansprechen, auf 333 mg täglich (2 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Nach mindestens 1 weiteren Behandlungswoche kann die Dosis weiter auf 500 mg täglich (3 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Die Dosis sollte 500 mg/Tag nicht überschreiten.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre)

Bei pädiatrischen Patienten hängt die empfohlene Dosis vom Körpergewicht ab:

- 20-30 kg: Maximale Tagesgesamtdosis $\approx$ 187 mg/Tag
- 30-40 kg: Maximale Tagesgesamtdosis $\approx$ 250 mg/Tag
- 40-60 kg: Maximale Tagesgesamtdosis $\approx$ 375 mg/Tag
- $\geq$ 60 kg: Maximale Tagesgesamtdosis 500 mg/Tag

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mexiletin bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren oder mit einem Gewicht von unter 20 kg ist bisher noch nicht erwiesen.

Kardiales Monitoring während der Behandlung

Während der Behandlung mit Mexiletin muss das Monitoring der kardialen Funktionen entsprechend dem Herzzustand des Patienten erfolgen:

- Bei Patienten ohne Herzanomalien wird ein regelmäßiges EKG-Monitoring empfohlen (alle 2 Jahre oder gegebenenfalls öfter).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Patienten mit Herzanomalien sollte vor und nach jeder Dosiserhöhung eine detaillierte kardiale Beurteilung, einschließlich EKG, durchgeführt werden. Während der Erhaltungstherapie wird eine detaillierte kardiale Beurteilung mindestens einmal jährlich empfohlen.

Die Patienten sollten über die Symptome von Arrhythmien (Ohnmacht, Herzklopfen, Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Benommenheit, Kreislaufschwäche und Synkopen) informiert werden und sollten sich bei jeglichen Symptomen sofort an eine Notaufnahme wenden.

Kontraindikationen

Mexiletin darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Lokalanästhetika, ventrikulärer Tachyarrhythmie, totalem atrioventrikulärem Block (AV-Block III. Grades) oder jedem AV-Block, der sich zu einem totalen AV-Block entwickeln könnte, Myokardinfarkt (akut oder in der Vorgeschichte), symptomatischer koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz mit Auswurfvolumen im mittleren (40-49 %) und verringerten (< 40 %) Bereich, atrialer Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern oder -flattern, Sinusknoten-Dysfunktion sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren.

Besondere Patientengruppen

Mexiletin sollte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden; bei diesen Patienten wird empfohlen, die Dosis erst nach mindestens 2 Behandlungswochen zu erhöhen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Mexiletin nicht angewendet werden. Die Anwendung von Mexiletin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Häufigste Nebenwirkungen

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, sind Bauchschmerzen (12 %), Schlaflosigkeit (12 %) und Schwindel (8 %). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) und Arrhythmie (AV-Block, Arrhythmie, Kammerflimmern).

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Antiarrhythmika, die Torsades de Pointes induzieren (Klasse Ia, Ic, III), ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und einem CYP1A2- oder CYP2D6-Inhibitor erhöht signifikant die Mexiletin-Exposition und damit das Risiko von Nebenwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite wie Digoxin, Lithium, Phenytoin, Theophyllin oder Warfarin ist kontraindiziert. Es wird empfohlen, die Koffeinzufuhr während der Behandlung mit Mexiletin zu reduzieren.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Mexiletin während der Schwangerschaft vermieden werden. Mexiletin wird in die Muttermilch ausgeschieden; es muss eine

Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Mexiletin verzichtet werden soll.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Zur Vermeidung und/oder Minimierung der wichtigen identifizierten Risiken von kardialer Arrhythmie muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass sämtliches medizinisches Fachpersonal und alle Patienten einen Schulungsleitfaden für Ärzte sowie einen Patientenpass erhalten. Der Patientenpass sollte stets bei sich geführt und bei allen Arztterminen dem jeweiligen Arzt vorgezeigt werden.