

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mexiletin (Namuscla[®])

Lupin Europe GmbH

Modul 3 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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	64
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	77
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	78

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	79
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Gesamtprävalenz der nicht-dystrophen Myotonien	25
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-3: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation 2026 – 2030	30
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	31
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	49
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	50
Tabelle 3-13: Empfohlene Dosen bei pädiatrischen Patienten	55
Tabelle 3-14: Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen	62
Tabelle 3-15: Beschreibung routinemäßiger Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken	67
Tabelle 3-16: Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen	72
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	77
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	80

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: “Perkussionsmyotonie“ bei einem Patienten mit dominant vererbter Myotonia congenita [2].	17
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CTIS	Informationssystem für klinische Prüfungen (Clinical Trials Information System)
DM1/2	Dystrophe Myotonie Typ 1/2
DRESS	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
mg	Milligramm
NCT	National Clinical Trial
NDM	Nicht-dystrophe Myotonie
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
SCARs	Schwere Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen¹

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

¹ Die Erstellung des Dossiers erfolgte unter Verwendung der bis zum 17. November 2025 gültigen Modulvorlagen. Die Einreichung des Dossiers fand jedoch nach Inkrafttreten der Änderungen der Verfahrensordnung vom 17. Juli 2025 statt. Die Änderungen entsprechend den Vorgaben der neuen Modulvorlage wurden umgesetzt.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf die Anwendung von Mexiletin zur symptomatischen 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.

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) [1], wodurch der Zusatznutzen von Mexiletin gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 des Sozialgesetzbuches (SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Es fand keine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 8 AM-NutzenV statt. Nach den gesetzlichen Vorgaben ist die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Medikamente gegen seltene Leiden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht erforderlich.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung basierte auf dem SGB V, der Verfahrensordnung des G-BA, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) aus dem EPAR Anhang I von Mexiletin (Namuscla®) sowie der Erteilung und Bestätigung der Orphan Drug Designation [1; 2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicine Agency (EMA) 2013. *Public summary of opinion on orphan designation. Mexiletine hydrochloride for the treatment of non-dystrophic myotonia* [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/13/1126-public-summary-opinion-orphan-designation-mexiletine-hydrochloride-treatment-non-dystrophic_en.pdf.
2. European Medicine Agency (EMA) 2026. Namuscla (Mexiletin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über myotone Störungen

Myotone Störungen sind erbliche Krankheiten, die ultraselten auftreten, das heißt, sie betreffen weniger als 20 Personen pro 1 Million Einwohner, und durch Mutationen in den Genen für muskuläre spannungsabhängige Natrium- (*SCN4A*) oder Chloridionenkanäle (*CLCN1*) (Kanalopathie, Muskelkanalerkrankung) verursacht werden [1]. Gemeinsames Symptom der myotonen Störungen ist die Myotonie, welche durch eine verlängerte Muskelkontraktion, respektive eine verzögerte Muskelentspannung verursacht und meist als Steifigkeit der Muskulatur beschrieben wird [2].

Man unterscheidet zwischen dystrophen Myotonien (Typ1 und 2) und nicht-dystrophen Myotonien (NDM). Es werden weiterhin zwei Formen der nicht-dystrophen Myotonien unterschieden: die Chloridkanal-Myotonien, zu denen die dominant vererbte Thomsen-Myotonie und die rezessiv vererbte Becker-Myotonie zählen, und die dominant vererbten Natriumionenkanal-Myotonien mit den beiden Formen Paramyotonia congenita und Kalium aggravierte Myotonie, zu denen die Myotonia fluctuans (mit der Unterform der Acetazolamid-responsive Myotonie) und die Myotonia permanens zählen. Dabei treten die verschiedenen Subformen unterschiedlich häufig auf, sodass sie durch eine sehr geringe, jedoch variierende Anzahl von Patienten vertreten sind (siehe Abschnitt 3.2.3) [3].

Die klinische Diagnose basiert in erster Linie auf den beobachteten Symptomen, der Familienanamnese und elektromyographischen Untersuchungen. Jede Ionenkanalstörung weist ein charakteristisches Muster im Elektromyogramm auf, welches eine Vielzahl von Entladungen der Aktionspotentiale misst [4]. Eine periodisch abnehmende Amplitude ist beispielsweise typisch für eine Thomsen-Myotonie [2] während die dystrophe Myotonie Typ 1 ein sogenanntes Waxing und Waning Muster aufzeichnet. Phonetisch kommt es zu typischen akustischen Phänomenen, welche als „Kettensäengeräusch“ beschrieben werden. Die definitive Zuordnung der Erkrankung wird durch eine molekulargenetische Untersuchung erbracht [3].

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

Muskelschwäche (v.a. bei Becker-Myotonie und Paramyotonia congenita). Die dadurch verursachte eingeschränkte Beweglichkeit der Extremitäten und Kopfmuskulatur beeinträchtigt mitunter die Geschicklichkeit und Feinmotorik der Hände, kann zum Stolpern und bis hin zu ungewollten Stürzen führen, und beeinträchtigt das Sprechen und Schlucken sowie das Öffnen der Augen. In seltenen Fällen kommt es bei einer Myotonie permanens zu Verkrampfung der Atemmuskulatur [1; 2; 5-7].

Die nicht-dystrophe Myotonien

Nicht-dystrophe Myotonien im Speziellen sind Erkrankungen des Skelettmuskel-Ionenkanals, die keine fortschreitende dystrophe Veränderung der Muskulatur und keine systemischen Komplikationen aufweisen. Es werden zwei Formen der NDM unterschieden: die Chloridkanal-Myotonien zu denen die dominant vererbte Thomsen-Myotonie und die rezessiv vererbte Becker Myotonie zählen, und die dominant vererbten Natriumionenkanal-Myotonien mit den zwei Formen, der Paramyotonia congenita und den Kalium aggravierten Myotonien, zu denen die Myotonia fluctuans (mit der Unterform Acetazolamid-responsive Myotonie) und die Myotonia permanens zählen [1; 8].

Das Leitsymptom, die Steifheit der Muskulatur, wird entweder durch Mutationen oder Deletion (Fehlen von Basenpaaren) des *CLCN1*-Gens, (Chromosom 7q35), welches für den Skelettmuskel-Chloridionen-Kanal ClC-1 kodiert, oder das durch Punktmutationen des *SCN4A*-Gens, (Chromosom 17q23), welches für den Natriumionenkanal Nav1.4 des Skelettmuskels kodiert, verursacht [6].

Pathophysiologische und pathohistologische Merkmale

Myotonie wird durch eine Hyperaktivität der Skelettmuskelfasern verursacht [6; 9].

Die für die Skelettmuskelfunktion entscheidende Membranerregbarkeit wird durch Ionenkanäle reguliert: Während spannungsgesteuerte Natriumkanäle Aktionspotentiale der Skelettmuskulatur erzeugen, indem sie die sarkolemmale Membran depolarisieren, führt die kombinierte Aktivität von Kalium- und Chloridkanälen zur Repolarisation des Sarkolemms, um die Stabilität des Ruhepotentials wiederherzustellen [1]. Mutationen im Gen des spannungsabhängigen Chloridkanals (*CLCN1*) und des spannungsgesteuerten Natriumionenkanals (*SCN4A*) des Skelettmuskels wurden als Ursache für eine nicht-dystrophe myotone Störung identifiziert [2]. Das elektrophysiologische Korrelat der Myotonie ist, unabhängig von der Art des betroffenen Kanals, ein unfreiwilliges, wiederholtes Abfeuern von Muskelaktionspotentialen. Die erhöhte elektrische Aktivität verlängert dabei die Muskelkontraktion und verlangsamt die Muskelentspannung [10].

Der Chloridkanal wirkt bei mehrfach gefeuerten Aktionspotentialen mit seiner hohen Chlorid-Leitfähigkeit im Sarkolemm einem überhöhten Kaliumausstrom entgegen und nimmt damit eine wichtige Funktion in der Regulierung des Ruhepotentials und der Erregbarkeit der Muskelfaser ein. Bei Muskelaktivität kommt es zum erhöhten Kaliumausstrom, was in der gesunden Muskulatur durch eine weitaus höhere Chloridleitfähigkeit ausgeglichen wird und eine schnelle Repolarisation der t-Tubuli nach einem Aktionspotential erlaubt. Der Chloridkanal stabilisiert und reguliert somit die elektrische Erregbarkeit der Muskelmembran

[2; 11]. Bei Chloridkanal-Myotonien (Myotonia congenita Typ Thomsen und Becker) führen Mutationen im CLC-1-Chloridkanal zu einer reduzierten Chloridleitfähigkeit, die durch einen verringerten intrazellulären Chlorid-Einstrom verursacht wird. Der verminderte Chloridstrom destabilisiert die Muskelfaser und prädisponiert sie für Übererregbarkeit, die durch die Ansammlung von Kalium in den t-Tubuli entsteht. Wenn der Chloridstrom die Kationenlast nicht ausreichend puffern kann, führt dies zu einer leichten Erregbarkeit und wiederholter Depolarisation der Muskelfaser. Das bedeutet, dass sich die Natriumkanäle bereits bei einer leichten Depolarisation öffnen, was zur Auslösung wiederholter, unwillkürlicher Aktionspotentiale führt und somit die Muskelspannung verlängert [11].

Ein funktionaler, spannungsgesteuerter Natriumionenkanal, Nav1.4 (*SCN4A*) ist für die Entstehung und Weiterleitung der Aktionspotentiale entlang der Muskelfaser, welches letztlich eine kontrollierte Kontraktion des Muskels auslöst, essenziell. Nach Öffnung kommt es zu einem kurzen und schnellen Einstrom von Natriumionen. Dieser Zustand dauert nur Millisekunden, dann wird der Kanal rasch inaktiviert und für weitere Aktionspotentiale refraktär. Das ist wichtig, um eine übermäßige Depolarisation zu verhindern. Bei einer Natriumkanal-Myotonie ist die Kanaltaktung verändert. Es kommt zu einer verlangsamen oder unvollständigen Inaktivierung des Kanals, was zu einem erhöhten Natrium-Einstrom führt, der die Dauer des Aktionspotentials verlängert und eine anhaltende Depolarisation der Muskelfasern fördert. Mutationen im Natriumionenkanal führen zu multiplen Defekten in der Kanalsteuerung und erzeugen je nach Lokalisation der Mutation im Ionenkanal ein Spektrum von NDM. Da die Mutationen, die den Natriumkanalopathien zugrunde liegen, die Erregbarkeit der Zellen erhöhen, werden sie als sogenannte *gain-of-function*-Mutationen bezeichnet [11].

Im Gegensatz zu dystrophen Myotonien, bei denen Muskelbiopsien charakteristische degenerative Veränderungen wie zentrale Kerne, Faseratrophie und vermehrte Binde- und Fettgewebseinlagerung zeigen, sind bei NDM histopathologisch meist keine oder nur minimale unspezifische Veränderungen wie gelegentlich einzelne Muskelfasern mit zentralständigen Kernen, eine geringe Variation der Muskelfasergröße oder selten subsarkomale Vakuolen nachweisbar, während Zeichen von Nekrose, Regeneration, Fibrose oder Fettgewebseinlagerung typischerweise fehlen [1; 3].

Klinische Merkmale und Symptome der nicht-dystrophen Myotonie

Die NDM ist eine ultraseltene neuromuskuläre Erkrankung, die durch eine verzögerte Muskelrelaxation nach einer gewollten oder provozierten Muskelkontraktion gekennzeichnet ist. Das zentrale Symptom der NDM ist die Muskelsteifheit, die häufig von Muskelschwäche und Müdigkeit sowie von Schmerzen begleitet wird. Die Ausprägung der Symptome variiert je nach genetischem Subtyp und Alter der Patienten [7; 12]. Die klinischen Merkmale der NDM lassen sich zudem entsprechend den kausalen Mutationen in zwei Hauptgruppen unterteilen: Die Mehrzahl der Patienten weist eine Chloridkanalopathie auf, während Natriumkanalopathien deutlich seltener sind [13].

Bei Chloridkanalmyotonien, wie der Thomsen- und Becker-Myotonie, tritt typischerweise das sogenannte Warm-up-Phänomen auf, bei dem sich die Symptome durch wiederholte Aktivität

verbessern [7; 12]. Während die Thomsen-Myotonie durch eine leichte bis mäßige Myotonie gekennzeichnet ist [7; 14], zeigt die Becker-Myotonie eine mittlere bis schwere Myotonie mit vorübergehender Muskelschwäche und Muskelhypertrophie, insbesondere in den unteren Extremitäten [7; 14; 15]. Patienten mit Becker-Myotonie berichten häufig von Stürzen aufgrund der ausgeprägten Schwäche, die in schweren Fällen zu Muskelverkürzungen und Skelettanomalien wie Spitzfüßen und Lendenlordose (Krümmung der Wirbelsäule) führen kann [15]. Dabei wird eine Muskelschwäche trotz Muskelhypertrophie bei Becker-Myotonie beschrieben, nicht jedoch bei Thomsen-Myotonie [6; 7].

Im Gegensatz dazu zeigen Natriumkanalmyotonien, wie die Paramyotonia congenita und Myotonia permanens, aufgrund der unterschiedlichen molekularen Funktion des betroffenen Ionenkanals auch klinisch ein anderes Bild. Typisch ist die paradoxe Myotonie, bei der sich die Muskelsteifheit durch wiederholte Aktivität verstärkt [6; 7]. Kälte-induzierte Symptome, episodische Muskelschwäche und schwere myotone Verkrampfungen, die zu Ateminsuffizienz führen können, sind charakteristisch [6; 10]. Bei der Myotonia permanens, die zu den Kalium-aggravierten Myotonien gehört, können Patienten durch eine schwere myotone Verkrampfung der Thoraxmuskeln ateminsuffizient werden [10]. Bei Säuglingen mit Natriumkanalmyotonien können zudem episodische Laryngospasmen (Verkrampfung der Stimmritze des Kehlkopfs) auftreten, die lebensbedrohlich sind und eine intensivmedizinische Betreuung erfordern [16; 17]. Zudem können Faktoren wie Kälte, hohe Kaliumzufuhr, Stress und, bei Erwachsenen, Schwangerschaften die Myotonie verstärken [2].

Bei Kindern mit NDM kommen weitere charakteristische Merkmale wie Muskelhypertrophie (Größenzunahme eines quergestreiften Muskels), insbesondere in den Oberschenkeln und Waden, die den betroffenen Kindern ein „athletisches“ Erscheinungsbild verleiht dazu [10; 18]. Zudem treten Gelenkkontrakturen (dauerhafte Bewegungseinschränkung eines Gelenks durch die Verkürzung oder Schrumpfung von Muskeln, Sehnen, Bändern oder der Gelenkkapsel) auf, wie verkürzte Achillessehnen oder Ellbogenkontrakturen, die die Beweglichkeit einschränken [12]. Auch kann eine extra-okuläre Myotonie auftreten, die zu Strabismus (Schielen) und einer gestörten Sehkraft führen und die visuelle Orientierung der betroffenen Kinder erheblich beeinträchtigen kann [19]. Auch Skelettanomalien sind häufig und umfassen Platyspondylosis (degenerative Veränderungen der Wirbelsäule), verbogene Diaphysen (normalerweise gerader Knochenschaft eines Röhrenknochens), unregelmäßige Epiphysen (Endstücke der langen Röhrenknochen) sowie einer verminderten Körpergröße [20]. Dysmorphe Merkmale wie tief sitzende Ohren, ein hoher Gaumen und gespitzte Lippen sind ebenfalls häufig zu beobachten [12; 20]. Dabei kann die Intelligenz normal sein oder eine intellektuelle Entwicklungsstörung vorliegen [16; 20].

Trotz der Variabilität der Symptome ist NDM nicht progressiv und verläuft in der Regel stationär, das heißt, sie führt nicht zu einer kontinuierlichen Verschlechterung oder zu Muskeldegeneration, sondern die Symptome bleiben über die Zeit meist gleich. Gleichzeitig können sie aber in ihrer Ausprägung schwanken (z.B. durch Kälte, Belastung, Medikamente) [20].

Über die physischen Symptome hinaus beeinträchtigt die NDM auch erheblich die Lebensqualität der Patienten, sowohl in körperlicher als auch in sozialer Hinsicht. Erwachsene NDM-Patienten berichten regelmäßig, dass Muskelsteifheit, Ermüdung und Muskelschmerzen ihre Mobilität sowie ihre Fähigkeit, alltägliche Aufgaben zu bewältigen, stark einschränken [21]. Diese Symptome führen zu Schwierigkeiten bei grundlegenden Aktivitäten wie dem Aufstehen von einem Stuhl, dem Gehen oder der Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel. Die eingeschränkte Mobilität kann zudem die Teilnahme an Freizeitaktivitäten erschweren, was die soziale Interaktion beeinträchtigt. Viele Patienten fühlen sich aufgrund ihrer Symptome isoliert und haben Schwierigkeiten, soziale Beziehungen zu pflegen [21; 22]. Ähnliche Trends spiegeln sich auch in der MEX-NM-301-Studie wider, in der die pädiatrischen NDM-Patienten von einer insgesamt eingeschränkten Lebensqualität berichten (siehe Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers). Dies impliziert eine Übertragbarkeit der bekannten Beobachtungen auf junge Patienten. Neben körperlichen Aspekten, wie Einschränkungen in der Mobilität und der täglichen Körperpflege, fühlen sich pädiatrische Patienten insbesondere in sozialen Aspekten, wie dem Schließen von Freundschaften und der Teilnahme an Aktivitäten mit Gleichaltrigen, sowie beim Lernen und der Teilnahme am Schulunterricht eingeschränkt (siehe Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers). Insbesondere bei pädiatrischen Patienten führen diese Einschränkungen nicht nur zu sozialer Ausgrenzung, sondern können sich auch negativ auf die psychische und die allgemeine Entwicklung auswirken.

Darüber hinaus entstehen auch erhebliche psychische Belastungen. Erwachsene Patienten mit NDM berichten häufig über soziale Ängste, Sorgen über die Krankheitsprogression und Gefühle der Traurigkeit oder Depression. Diese emotionalen Belastungen können das Selbstwertgefühl der betroffenen Patienten stark beeinträchtigen und zu einem Gefühl der Hilflosigkeit führen. Ein Beispiel hierfür ist die Angst, in der Öffentlichkeit zum Stolpern oder zu fallen, was das Vertrauen in die eigene körperliche Leistungsfähigkeit weiter verringert [22]. Ähnliche Aspekte zeigen sich auch bei pädiatrischen Patienten in der MEX-NM-301-Studie. Bereits die jungen Patienten berichten vermehrt von Energielosigkeit und von Gefühlen wie Ängsten, Traurigkeit oder Wut (siehe Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers). Dies deckt sich mit der Erfahrung, dass junge Patienten mit zunehmendem Alter ihre Symptome stärker wahrnehmen und damit einhergehend auch die psychische Belastung steigt. Insgesamt zeigt sich, dass NDM nicht nur die körperliche Gesundheit, sondern auch die psychische Gesundheit und soziale Lebensbereiche der Patienten negativ beeinflusst, was bei Kindern eine umfassende Betreuung und Unterstützung erforderlich macht [22].

Auch die Lebensqualität pflegender Angehöriger von pädiatrischen Patienten mit NDM wird durch eine Vielzahl von Faktoren erheblich beeinträchtigt. Der erhöhte Pflegeaufwand, der oft mehr als 10 Stunden pro Woche umfasst, führt zu physischer und psychischer Erschöpfung. Viele Angehörige berichten, dass die Pflege ihre beruflichen und persönlichen Aktivitäten einschränkt, einschließlich der Reduzierung von Arbeitszeiten oder des vollständigen Verzichts auf eine berufliche Tätigkeit. Dazu kommen Herausforderungen in der medizinischen Versorgung, insbesondere durch die begrenzte Unterstützung durch medizinisches Fachpersonal, das oft wenig Erfahrung mit NDM hat [23].

Auch organisatorische Herausforderungen im Alltag, wie die Koordination von Arztterminen, Therapien und schulischen Verpflichtungen, führen häufig zu Überforderung und einem Gefühl der Isolation. Emotionale Belastungen wie Sorgen über das Fortschreiten der Krankheit und die Hilflosigkeit, die Symptome der Kinder nicht ausreichend lindern zu können, beeinträchtigen die psychische Gesundheit der Angehörigen erheblich. In einigen Fällen kann die psychologische Belastung so stark sein, dass professionelle Unterstützung erforderlich wird, wie beispielsweise bei einer Mutter, die aufgrund der Pflegeaufgaben suizidgefährdet war [23].

Zusammenfassend ist die NDM durch Muskelsteifheit, episodischer Muskelschwäche, Krämpfe und Muskelschmerzen gekennzeichnet, die je nach genetischem Subtyp und Alter der Patienten variieren können. Chloridkanalopathien zeigen häufig das Warm-up-Phänomen, während Natriumkanalopathien kälteinduzierte Symptome und Kalium-empfindliche Schwäche aufweisen. Diese physischen Symptome, insbesondere die Muskelsteifheit und Schmerzen, beeinträchtigen die Mobilität und Lebensqualität der Betroffenen erheblich, wobei Kinder zusätzlich unter Muskelhypertrophie, Atemproblemen und eingeschränkter Beweglichkeit leiden können [7; 12; 21].

Diagnose und Klassifikation

Die Diagnose von myotonen Störungen basiert in erster Linie auf klinischen Symptomen, der Familienanamnese und elektromyographischen Untersuchungen. Jede Ionenkanalstörung weist ein charakteristisches Muster im Elektromyogramm auf, welches eine Vielzahl von Entladungen der Aktionspotentiale misst [4]. Eine periodisch abnehmende Amplitude ist beispielsweise typisch für eine Thomsen-Myotonie [2]. Phonetisch kommt es zu typischen akustischen Phänomenen, welche als „Kettensägenderäusch“ beschrieben werden. Die definitive Zuordnung der Erkrankung wird durch eine molekulargenetische Untersuchung erbracht [2; 24].

Die NDM manifestiert sich typischerweise im Kindes- oder Jugendalter, wobei das genaue Alter vom genetischen Subtyp abhängt. Chloridkanalopathien wie die Thomsen-Myotonie beginnen meist in der Kindheit, während die Becker-Myotonie häufig erst in der Jugend auftritt und schwerere Symptome wie episodische Schwäche zeigt. Natriumkanalopathien, darunter die Paramyotonia congenita, treten oft bereits ab dem Alter von fünf Jahren auf und sind durch kälteinduzierte Symptome und episodische Schwäche gekennzeichnet. Familiäre Faktoren spielen eine wichtige Rolle, da NDM häufig autosomal dominant vererbt wird, wodurch Symptome innerhalb betroffener Familien leichter erkannt werden können. Gleichzeitig können milde Symptome übersehen oder als normal für das Kindesalter interpretiert werden, was zu diagnostischen Verzögerungen führt [21]. Eine gründliche Anamnese, einschließlich der familiären Krankheitsgeschichte, ist daher entscheidend für eine frühzeitige und korrekte Diagnose [12].

Trotz dieser diagnostischen Möglichkeiten stellt der Mangel an spezialisierten Experten-Klinikern in Deutschland und Europa eine erhebliche Hürde dar. Da nicht-dystrophe Myotonien äußerst selten sind (siehe Abschnitt 3.2.3), konzentriert sich die Versorgung auf wenige neuromuskuläre Zentren und einzelne erfahrene Neurologen [21]. Viele Patienten berichten

daher von langen Wegen bis zur richtigen Diagnose, da die Erkrankung häufig von Allgemeinmediziner*innen oder nicht spezialisierten Fachärzt*innen übersehen wird [21; 25]. Dies führt regelmäßig zu erheblichen Verzögerungen in der Diagnosestellung und Therapieeinleitung [21; 25].

Kliniker suchen nach Myotonien in der Handmuskulatur, indem Patienten ihre Hände nach einem starken Faustschluss schnell öffnen sollen. Bei einer Myotonie dauert es mehrere Sekunden, bis ein Patient die Hand öffnen kann. Oft muss ein Patient die andere Hand verwenden, um die gebeugten Finger „aufzubrechen“. Myotonie kann ebenfalls festgestellt werden, wenn es nach einem erzwungenen Augenlidschluss zu einer nicht sofortigen, sondern um einige Sekunden verzögerten, Augenlidöffnung kommt. Weiterhin kann Myotonie festgestellt werden, wenn man Muskeln mit einem Reflexhammer (Daumenballen-, Handgelenks- oder Fingerstreckmuskeln bei der oberen Extremität, Quadrizeps oder Gastrocnemius bei der unteren Extremität, oder sogar die Zunge) beklopft. Dies kann zu einer elektromyografischen myotonen Entladung nach einer provozierten Muskelkontraktion führen (Beklopfen des M. gastrocnemius bei einer Thomsen-Myotonie) und ist in Abbildung 3-1 dargestellt [2].

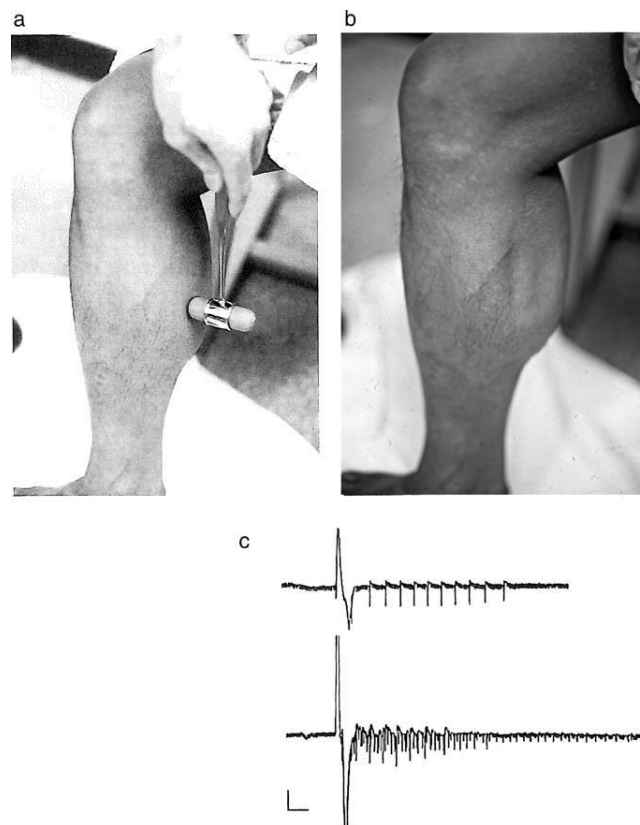


Abbildung 3-1: “Perkussionsmyotonie“ bei einem Patienten mit dominant vererbter Myotonia congenita [2].

Abbildung 3-1 zeigt das Beklopfen des hypertrophierten medialen M. gastrocnemius (a). Dies führt zu einer großen Vertiefung im Muskel (b). Die abnehmenden myotone Entladungen (c) werden abgebildet, wie diese vom Muskel verzeichnet wurden (a) und (b). Leichtes Beklopfen erzeugt eine wiederholte Entladung einer einzelnen Muskelfaser (obere Spur), stärkeres Beklopfen führt zu einer längeren wiederholten Entladung von mehreren Muskelfasern (untere Spur).

Bei nicht-dystrophen Chloridkanalkrankheiten sind die unteren Extremitäten häufig stärker betroffen (selten die Gesichtsmuskulatur) und die Symptome verbessern sich nach wiederholter Aktivität (Warm-up Phänomen). Dabei wird eine Muskelschwäche trotz einer Muskelhypertrophie bei Becker-Myotonie beschrieben, jedoch nicht bei der Thomsen-Myotonie [6; 7]. Bei nicht-dystrophen Natriumkanalkrankheiten sind die oberen Extremitäten sowie der Rumpf und der Kopf häufig stärker betroffen und die Myotonie verstärkt sich bei wiederholter, verstärkter Aktivität („paradoxe Myotonie“). Dabei ist der Kältereiz sowie episodische Muskelschwäche typisch für eine Paramyotonia congenita [6; 7].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst 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, die unter klinischen Symptomen der NDM, wie Handgriff-Myotonie, Myotonie in den Beinmuskeln oder anderen Myotonie-Symptomen, leiden [26]. Diese Symptome treten häufig bereits im Kindesalter auf und verschlechtern sich im Verlauf der Erkrankung, wobei sie die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen [1; 21]. Die Muskelsteifheit ist das Leitsymptom der NDM und führt bei einem Großteil der Betroffenen zu einer deutlichen Einschränkung der Mobilität [1; 3; 23]. Darüber hinaus stellen ausgeprägte Ermüdung und Schmerzen zentrale Beschwerden dar, die die Lebensqualität der Patienten oftmals erheblich beeinträchtigen [23; 27]. Die Auswirkungen der Symptome sind dabei nicht nur physisch, sondern auch emotional und sozial, da die Kinder oft Schwierigkeiten haben, alltägliche Aktivitäten auszuführen und am sozialen Leben teilzunehmen [21; 22].

Da sich die Patienten aufgrund ihres jungen Alters noch in der körperlichen, sozialen und emotionalen Entwicklung befinden, handelt es sich um eine besonders vulnerable Zielpopulation. Aufgrund der Vulnerabilität und der durch die Erkrankung bedingten signifikanten Einschnitte besteht ein hoher therapeutischer Bedarf.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Myotone Störungen sind eine erbliche, ultraseltene, heterogene Gruppe von Erkrankungen, die wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, 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 [6; 24]. 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) [3], internationale Empfehlungen im aktuellen Cochrane Review [28] sowie Konsensusberichte von internationalen Experten [1; 21]. 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 NDM [3]. Mexiletin ist das erste und derzeit einzige von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassene Medikament für diese Indikation [3]. Die frühe Aufnahme von Mexiletin in die Leitlinie, noch vor der offiziellen Zulassung, unterstreicht insbesondere seine klinische Relevanz im Behandlungsalltag [29]. Alle weiteren in der Leitlinie genannten Medikamente – darunter Lamotrigin, Carbamazepin, 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 [3].

Die genannten off-Label-Alternativen wie Lamotrigin, Carbamazepin, Acetazolamid sowie Propafenon und Flecainid sind aufgrund begrenzter Evidenz, meist geringer empfundener Wirksamkeit und ungünstiger Nebenwirkungsprofile weniger geeignet als Mexiletin [3; 28]. Lamotrigin ist ein Inhibitor von spannungsabhängigen Natriumkanälen, der jedoch primär im zentralen Nervensystem wirkt, wohingegen die Wirkung auf Skelettmuskelzellen ein therapeutisch genutzter Nebeneffekt ist [30]. Eine kleine, placebokontrollierte Studie zeigte positive Ergebnisse [31], jedoch konnte im direkten Vergleich mit Mexiletin keine Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen werden [32]. Demgegenüber stehen viele belastende

Nebenwirkungen wie häufige zentrale Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindel, dermatologische Reaktionen wie Hautausschläge, sowie ein seltenes, aber ernstes Risiko für lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie toxische epidermale Nekrolyse und das Stevens-Johnson-Syndrom. Um dem entgegenzuwirken, ist eine Titration erforderlich, die sich langsam über einen längeren Zeitraum erstreckt. Dies führt dazu, dass die Wirkung des Medikaments nur zeitverzögert einsetzt und ein vorsichtiges Absetzen des Medikaments erforderlich ist [30; 33; 34].

Carbamazepin, ein weiterer Inhibitor von spannungsabhängigen Natriumkanälen im zentralen Nervensystem [35], wird nur empfohlen, wenn Mexiletin und Lamotrigin nicht wirksam oder unverträglich sind [3]. Die Evidenz für seine Wirksamkeit beschränkt sich auf Fallberichte; randomisierte kontrollierte Studien fehlen [3; 36; 37]. Dabei stehen der angenommenen Wirksamkeit unerwünschte Nebenwirkungen wie Schwindel, Ataxie, Sedierung, Überempfindlichkeitsreaktionen sowie das Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse gegenüber [38].

Auch Acetazolamid wird aufgrund seiner indirekten Wirkung mittels Absenkung des pH-Werts in Nervenzellen gelegentlich bei spezifischen Subtypen der NDM eingesetzt, wenn andere Medikamente nicht wirksam sind [3; 39-41]. Auch hier ist die Evidenzlage schwach, da sie auf einer sehr alten Beobachtungsstudie sowie wenigen Fallberichten basiert, während Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, häufiger Schwindel, Parästhesien sowie Müdigkeit und bei längerer Behandlungsdauer Depressionen auftreten können [21; 41-43].

Propafenon, ein Natriumkanalantagonist, der vor allem im Herzmuskel wirkt, wird ebenfalls als Medikament der zweiten Wahl betrachtet und wird meist nur prophylaktisch vor bestimmten Situationen empfohlen [3; 44]. Einzelfallberichte zeigen Wirksamkeit bei spezifischen Subtypen wie Paramyotonie oder kaliumsensitiver Myotonie, jedoch treten häufig Sehstörungen, Anorexie, Parästhesien und gelegentlich Kopfschmerzen oder allergische Hautreaktionen auf [3; 45; 46].

Flecainid gehört zur gleichen Wirkstoffklasse wie Propafenon [47]. Es gilt als weniger wirksam als Mexiletin und ist nur bei bestimmten Subtypen der NDM geeignet [21]. Die Evidenz für seine Wirksamkeit basiert auch hier ausschließlich auf Fallberichten, und es liegen keine randomisierten Studien vor [48]. Gleichzeitig erreicht Flecainid laut Patiententagebüchern höchstens 40 % der Wirkung, die mit Mexiletin erzielt werden kann und es treten häufig kardiale Nebenwirkungen auf [49; 50].

Zusammenfassend stellt keine der Off-Label-Therapien eine gezielte Behandlung der NDM-bedingten Myotonie dar. Vor der Zulassung von Mexiletin bestand ein erheblicher therapeutischer Bedarf, da die eingesetzten Wirkstoffe nicht primär in der Skelettmuskulatur wirken und ihre off-label Anwendung mit eingeschränkter Verfügbarkeit sowie regionalen Versorgungsunterschieden verbunden war, da nur wenige erfahrene Ärzte bereit waren, Off-Label-Medikamente zu verschreiben [51]. Mit der Zulassung von Mexiletin für die Behandlung von erwachsenen NDM-Patienten wurde diese Versorgungslücke geschlossen. Die Zulassung

eines Medikaments für Erwachsene markierte bereits einen ersten entscheidenden Fortschritt, der die Lebensqualität von Patienten mit NDM erheblich verbesserte [52-56].

Mexiletin ist ein Natriumkanalblocker der Klasse IB und wirkt bei beiden Formen der nicht-dystrophen myotonen Erkrankungen gleich. Es bindet mit hoher Affinität an muskuläre spannungsabhängige Natriumkanäle und ermöglicht so eine schnellere Stabilisierung des Ruhepotentials sowie eine Reduktion übermäßiger Erregbarkeit der Muskelzelle [2; 57; 58]. Mexiletin blockiert Natriumkanäle mit höherer Potenz bei übermäßigem Anstieg von Aktionspotentialen und/oder verlängerter Depolarisation, wie sie in erkranktem Gewebe auftreten. Dies geschieht durch einen frequenz- und spannungsabhängigen Block, der bevorzugt offene oder schnell inaktivierte Kanäle betrifft. Im Vergleich dazu ist die Wirkung auf physiologisch erregbares Gewebe, das sich im ruhenden Zustand befindet, geringer (ruhender oder tonischer Block) [26]. Mexiletin wirkt daher gezielt vor allem auf Muskelfasern, die wiederholten Entladungen ausgesetzt sind, welche bei einer Dysfunktion von Natrium- oder Chloridkanälen auftreten [59].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin wurde durch zwei randomisierte, kontrollierte Studien sowie eine Post-Autorisation Safety Study (PASS), sprich mit insgesamt hoher Evidenz, in erwachsenen NDM-Patienten bestätigt [52; 53; 55; 56]. Dabei wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduktion der klinischen Myotonie in beiden randomisierten, placebokontrollierten Studien bestätigt [52; 53]. Patienten berichteten von einer Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens und einer Reduktion der Steifheit nach der Einnahme von Mexiletin. Dies äußert sich in einer reduzierten Anzahl von Stürzen, der Verbesserung von sozialen und kommunikativen Fähigkeiten, sowie erhöhter persönlicher Mobilität und Versorgung. Manche erfahren zudem eine deutliche Schmerzlinderung, leiden weniger an Tagesmüdigkeit und sind in der Lage sich zu bewegen, Treppen zu laufen und ein wenig Sport zu treiben [54; 60].

Die zusätzlichen Langzeitdaten aus der Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Post-Authorization Safety Study) zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit im Vergleich zu früheren Studien und es wurden keine neuen unerwünschten Ereignisse beobachtet. Interimsergebnisse zeigen, dass symptomatische Verbesserungen wie reduzierte Muskelsteifheit und verbesserte Lebensqualität auch nach 24 Monaten konsistent berichtet werden. Die meisten Nebenwirkungen waren mild bis moderat, und es wurden keine auffälligen Trends bei Vitalzeichen oder Laborwerten beobachtet [55; 56].

Auch Experten bewerten die Langzeitwirkung und Sicherheit von Mexiletin als klinisch bedeutsam und bestätigen die positiven Ergebnisse der klinischen Studien. Es besteht insbesondere Konsens über eine nachhaltige, signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, die mit Mexiletin behandelt werden, sodass ihr Bedarf an psychologischer Unterstützung im Vergleich zur bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen um das 2,7-fache geringer ist. Dies bietet zusätzlich sowohl Potential für eine positive Wirkung auf die mentale Gesundheit der Patienten, als auch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Pflegepersonen, da die Reduktion der Symptome die Belastung der Pflegepersonen verringert [61; 62]. Aufgrund

dessen unterstützten verschiedene Expertenmeinungen die Leitlinienempfehlungen, die Mexiletin als bevorzugte Therapieoption für die NDM hervorheben, da es das einzige zugelassene Medikament mit einer starken Evidenzbasis ist und im Vergleich zu off-label Therapien eine überlegene Wirksamkeit bei der Reduktion von Muskelsteifheit und der Verbesserung der Lebensqualität mit gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit zeigt [1; 2; 21; 28; 49; 57; 63; 64].

Vor der Zulassung von Mexiletin für Kinder ab 6 Jahren fehlte in Deutschland eine zugelassene pharmakologische Behandlungsoption für pädiatrische NDM-Patienten, was die Versorgung dieser vulnerablen Patientengruppe erheblich erschwerte. Trotz der fehlenden Zulassung haben spezialisierte Kliniker bereits Erfahrungen in der Behandlung pädiatrischer NDM-Patienten mit Mexiletin gesammelt, sodass Mexiletin bereits vor der Zulassung für minderjährigen NDM-Patienten als wirksame Therapie etabliert ist und routinemäßig eingesetzt wurde.

In einer retrospektiven Kohorte von Kindern mit NDM zeigten alle Patienten eine teilweise oder vollständige Verbesserung der myotonen Symptome, was eine signifikante Erleichterung im Alltag ermöglichte [65]. Eine weitere Untersuchung ergab, dass 61,9 % der pädiatrischen Patienten mit Natriumkanal-bedingter NDM und 64,3 % der pädiatrischen Patienten mit Kalziumkanal-bedingter NDM eine vollständige oder teilweise Wirksamkeit von Mexiletin berichteten. Diese Reduktion der Symptome wurde durch neurophysiologische Tests wie Elektromyographie und den "Timed-Up-and-Go"-Test objektiv bestätigt, die eine messbare Verbesserung der Muskelaktivität und eine Reduktion der myotonen Entladungen dokumentierten. Gleichzeitig wurden keine kardialen, sondern ausschließlich gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Asthenie (Kraftlosigkeit) berichtet [66]. Ergänzend belegen auch verschiedene Einzelfallberichte die sowohl wirksame als auch sichere Behandlung pädiatrischer NDM-Patienten mit Mexiletin [57; 67-73]. Diese bereits etablierte Akzeptanz des Medikaments in der klinischen Praxis unterstreicht, dass Mexiletin auch bei pädiatrischen NDM-Patienten mit myotonen Symptomen bereits die Standardtherapie darstellt.

Seit der Zulassung von Mexiletin für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren steht nun die erste klinisch geprüfte und sichere pharmakologische Behandlungsoption zur Verfügung. Diese Zulassung ermöglicht es, die erheblichen Sicherheitsrisiken zu vermeiden, die mit dem bisherigen off-Label-Einsatz verschiedener Wirkstoffe verbunden waren. Darüber hinaus bietet sie Klinikern und Eltern eine erhöhte Behandlungssicherheit und fördert die Bereitschaft zur pharmakologischen Therapie, die bei jungen Patienten häufig sehr niedrig ist.

Im Rahmen der Interaktion der EMA wurde auch von dieser anerkannt, dass Mexiletin bereits vor der Zulassung in der pädiatrischen Population mit myotonen Erkrankungen angewendet wurde. Daher konzentrierte sich das Studiendesign der MEX-NM-301-Studie auf den Nachweis von Sicherheit und pharmakokinetische Eigenschaften, anstatt auf eine groß angelegte Wirksamkeitsstudie. Ziel war es, die bestehende klinische Praxis zu konsolidieren und regulatorisch abzusichern, ohne die Patienten unnötig zu belasten [74]. Dabei bestätigte sich die klinisch belegte Wirksamkeit von Mexiletin bei pädiatrischen Patienten mit NDM durch deutliche Verbesserungen in den Bereichen Muskelsteifheit, Muskelschwäche und Mobilität. Diese Verbesserungen gehen einher mit Berichten über geringere Schmerzen, deutliche

Fortschritte im Sozialleben, der Teilnahme und dem Fortschritt im Schulunterricht, sowie der psychischen Gesundheit. Zuletzt wirken sich diese Verbesserungen auch auf das familiäre Umfeld aus, sodass mehr Zeit für gemeinsame Aktivitäten und Erholung zur Verfügung steht. Dies geht einher mit einer guten Verträglichkeit, meist milden sowie gut kontrollierbaren Nebenwirkungen [75]. Diese Verbesserungen wirken sich nachhaltig positiv auf die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten aus, da sie eine größere Selbstständigkeit und eine Reduktion der körperlichen Einschränkungen ermöglichen. Gleichzeitig kann die Reduktion des Zeitaufwands für Pflege und Therapien sowie eine bessere Organisation des Alltags den Pflegebedarf verringern und zu einer erheblichen Entlastung der Familien führen, sobald die Kinder weniger Unterstützung benötigen und aktiver am Familienleben teilnehmen können. Auch könnten die finanziellen Belastungen durch die Reduktion von Therapiekosten und Pflegeaufwand gesenkt werden, was die Lebensqualität der gesamten Familie zusätzlich nachhaltig verbessert. Zuletzt erlaubt eine Verbesserung der physischen Symptome auch eine aktivere Teilnahme am Sozialleben, welches nicht nur für die Integration und Entwicklung, sondern auch für die langfristige psychische Gesundheit essentiell ist [21; 22].

Zusammengefasst schließt die Zulassung von Mexiletin für pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren eine bisher bestehende Versorgungslücke für diese vulnerable Patientengruppe mit NDM. Die zentralen klinischen Manifestationen der NDM, die Muskelsteifheit infolge von Myotonie sowie daraus resultierende Muskelermüdung und Mobilitätseinschränkungen, sowie die daraus folgenden Schmerzen, stellen eine erhebliche Belastung für die Patienten dar. Die pharmakologische Behandlung zielt daher darauf ab, die myotonen Symptome zu lindern, um die Funktionsfähigkeit zu verbessern und das allgemeine Wohlbefinden der betroffenen Kinder und Jugendlichen zu steigern. Die klinischen Studien belegen die effektive Wirksamkeit von Mexiletin, zusammen mit einer guten Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments, wobei die meisten Nebenwirkungen als mild und gut kontrollierbar beschrieben werden. Mit dieser Zulassung steht somit eine wirksame und sichere Therapie zur Verfügung, die eine signifikante Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität der jungen Patienten ermöglicht.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz der NDM

Myotone Störungen sind eine ultraseltene Erkrankung, für die keine verlässlichen Prävalenzdaten für Deutschland oder Europa vorliegen. Eine umfassende Analyse von

Patienten, die zwischen 1997 und 2021 an das nationale Überweisungszentrum für Skelettmuskelkanalopathien in England überwiesen wurden, ergab eine Mindestpunktprävalenz von 1,13 pro 100.000 (95 %-KI 1,123 – 1,137) für Myotonia congenita. Die Mindestpunktprävalenz für Paramyotonia congenita und Natrium-Channel-Myotonia wurde auf 0,35 pro 100.000 (95 %-KI 0,346 – 0,354) geschätzt, was insgesamt eine Mindestpunktprävalenz von 1,48 pro 100.000 für NDM ergibt [13]. Dieser deutliche Anstieg der Prävalenz im Vergleich zu früheren Berichten (0,75 pro 100.000 in 2013 [76]) ist auf Fortschritte in der genetischen Diagnostik, insbesondere durch Next-Generation-Sequencing, sowie auf verbesserte klinische und elektrophysiologische Diagnostik zurückzuführen [13; 76]. Es wird jedoch angenommen, dass die Prävalenz unterschätzt wird, da nur Patienten, die medizinische Hilfe in Anspruch nehmen, genetisch getestet werden. Patienten mit milden Symptomen oder ihre Familienmitglieder könnten daher ungetestet bleiben [13; 76].

Eine weitere Studie, die genetische NDM-Diagnosen in den Niederlanden zwischen 1990 und 2015 untersuchte, bestimmte eine Mindestpunktprävalenz von 1,70 pro 100.000 für die NDM [77]. Im Gegensatz dazu schätzte ein Experte die Prävalenz von NDM in Deutschland auf 0,67 pro 100.000. Gleichzeitig bestehen auch in Deutschland verzerrende Effekte wie Nicht-Erkennen der Symptome als Teil einer Erkrankung und Gründereffekte durch Zuwanderung größerer Familienverbände.

Andere europäische epidemiologische Studien haben die Punktprävalenz der Myotonia congenita (Chloridkanal-Myotonia) auf 0,73 pro 100.000 in Lettland geschätzt und 2,81 pro 100.000 in Südwest-Norwegen [78; 79]. Da die Studien jedoch nicht das gesamte Spektrum der NDM-Subtypen betrachten, wurden sie für die folgenden Berechnungen der deutschen NDM-Patientenzahlen ausgeschlossen. Es gibt zudem weitere globale Prävalenzstudien, zum Beispiel aus Neuseeland. Aufgrund der unterschiedlichen ethnischen Zusammensetzung der Bevölkerung sind diese ebenfalls nicht auf die deutsche Bevölkerung übertragbar [80].

In nordeuropäischen Ländern werden auffällig höhere Prävalenzraten berichtet. Beispielsweise schätzen Studien von Sun *et al.* (2001), Baumann *et al.* (1998) und Müller *et al.* (2021) die Prävalenz auf 7 – 12,8 Fälle pro 100.000 in Nord-Finnland und Norwegen [81-83]. Diese ungewöhnlich hohe Prävalenz wird auf die Anreicherung bestimmter Genmutationen in der Bevölkerung zurückgeführt, die möglicherweise durch Blutsverwandtschaft der Eltern oder abweichende Genexpressionen der betreffenden Mutationen verursacht wurden [80-82].

Die EMA geht in ihrer Entscheidung zu seltenen Erkrankungen für Mexiletin zur Behandlung von NDM in der Gesamtbetrachtung von einer maximalen Prävalenz von 1:10.000 Personen für NDM aus [84]. Dieser Wert orientierte sich offensichtlich an der berichteten Prävalenz in Nordeuropa und erschien für Deutschland als nicht realistisch. Zudem ist diese Schätzung heute als veraltet zu betrachten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zur Inzidenz und Prävalenz von nicht-dystrophen myotonen Störungen in Deutschland keine gesicherten Werte vorliegen. Deshalb wird auf eine Spanne von 1,48:100.000 bis 1,70:100.000 als beste Schätzung zurückgegriffen [13; 77].

Tabelle 3-1: Gesamtprävalenz der nicht-dystrophen Myotonien

Jahr	Quelle	Publizierte Prävalenz in 1/100.000	Art der Erkrankung	Land	Einschluss für Berechnung deutscher NDM-Patienten
2001	Sun <i>et al.</i> (2001) [81]	7,0-9,0	NDM	Nord-Finnland Norwegen	Nein ^{e,f}
2013	EMA (2013) [84]	10 (1:10.000)	NDM	EU	Nein ^{e,f}
2018	Stunnenberg <i>et al.</i> (2018) [77]	1,70 ^a	NDM	Niederlande	Ja
2019	Theadom <i>et al.</i> (2019) [80]	1,17 ^b	NDM	Neuseeland	Nein ^f
2021	Müller <i>et al.</i> (2021) [83]	12,8 ^c	NDM	Nord-Norwegen	Nein ^f
2023	Vivekanandam <i>et al.</i> (2023) [13]	1,48 ^d	NDM	England	Ja

a: Mindestpunktprevalenz für NDM 1,70/100.000 (95 %-KI 1,55 – 1,95) [77].
b: Mindestpunktprevalenz für Myotonia congenita / Calciumkanalmyotonie 1,08/100.000 (95 %-KI 0,8 – 1,26) und für Paramyotonia congenita / Natriumkanalmyotonien 0,9/100.000 (95 %-KI 0,03 – 0,26) [80].
c: Mindestpunktprevalenz für Myotonia congenita / Calciumkanalmyotonie 11,4/100.000 (95 %-KI 8,7 – 14,8) und für Paramyotonia congenita / Natriumkanalmyotonien 1,4/100.000 (95 %-KI 0,7 – 3,0) [83].
d: Mindestpunktprevalenz für Myotonia congenita / Calciumkanalmyotonie 1,13/100.000 (95 %-KI 1,123 – 1,137) und für Paramyotonia congenita / Natriumkanalmyotonien 0,35/100.000 (95 %-KI 0,346 – 0,354) [13].
e: Ausschluss aufgrund von veralteten Daten.
f: Ausschluss aufgrund von fehlender Übertragbarkeit auf die deutsche Bevölkerung.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Prävalenz der NDM bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren

Da die NDM eine angeborene, genetische und chronische Erkrankung ist und es keine ausreichenden Daten zur Epidemiologie der NDM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren gibt, wurde bei der Schätzung der Anzahl der pädiatrischen Patienten mit NDM die gleiche Verteilung wie bei erwachsenen Patienten zugrunde gelegt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur

Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Namuscla®	95 – 108 Patienten pro Jahr	84 – 96 Patienten pro Jahr
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

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

Berechnungsschritt	Anzahl / Anteil	Anzahl Patienten	
		Untergrenze	Obergrenze
Gesamtbevölkerung in Deutschland gesamt (2024) ^a	84.620.800		
Prävalenz der NDM in Deutschland (pro 100.000 Einwohner) ^{b,c}	1,48 – 1,70	1.254	1.439
Kinder mit Symptomen der NDM (10 – 17 Jahre) in Deutschland ^{a,d}	6.344.200 / 7,50 %		
Prävalenz der NDM bei Kindern mit Symptomen der NDM (10 – 17 Jahre) in Deutschland ^{a,d}		95	108

Berechnungsschritt	Anzahl / Anteil	Anzahl Patienten	
		Untergrenze	Obergrenze
a: Statistisches Bundesamt (Destatis), 2025 [85] b: Vivekanandam <i>et al.</i> (2023) [13] c: Stunnenberg <i>et al.</i> (2018) [77] d: Vereb <i>et al.</i> (2021) [25] Es wurde immer auf ganze Zahlen aufgerundet. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Gesamtbevölkerung Deutschland

Als aktuelle Datengrundlage zur Berechnung der Bevölkerung Deutschlands wurde die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G2-L2-W2, mit moderater Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo herangezogen [85]. Darin wird eine Gesamtbevölkerung Deutschlands zum 31.12.2024 von 84.620.800 Einwohner prognostiziert.

Prävalenz der NDM in Deutschland

Die weltweite Datenlage zur Prävalenz der NDM ist sehr begrenzt. Im europäischen Raum gibt eine englische und eine niederländische Studie aus jüngeren Jahren, die die Zahlen der nationalen, genetisch bestätigten NDM-Diagnosen bestimmen [13; 77]. Beide Studien weisen jedoch ein Potenzial zur Unterschätzung auf, da sie sich jeweils nur auf ein zentrales Behandlungszentrum beziehungsweise Diagnoselabor beziehen. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten anders diagnostiziert oder behandelt wurden und somit nicht erfasst sind.

Da keine Studien zur Prävalenz der NDM in Deutschland vorliegen, wird angenommen, dass die deutsche Prävalenz mit derjenigen von Patienten aus England und den Niederlanden vergleichbar ist. Diese Annahme stützt sich auf mehrere Faktoren, die sowohl genetische als auch epidemiologische und strukturelle Gemeinsamkeiten zwischen den Ländern berücksichtigen. Ein wesentlicher Aspekt ist die Ähnlichkeit der genetischen Grundlagen. Studien zeigen, dass die Mutationen in den Genen *CLCN1* und *SCN4A*, die NDM verursachen, in europäischen Populationen ähnlich verteilt sind. Diese genetische Übereinstimmung legt nahe, dass die Prävalenz von NDM in Ländern mit vergleichbaren genetischen Hintergründen ähnlich sein könnte. Darüber hinaus sprechen die epidemiologischen Daten aus England und den Niederlanden für eine ähnliche Prävalenz in Deutschland. Die Nähe der englischen und niederländischen Prävalenz deutet darauf hin, dass Deutschland ähnliche Prävalenzraten aufweisen könnte [13; 25; 77].

Zusätzlich verfügen Deutschland, England und die Niederlande über vergleichbare Gesundheitssysteme mit Zugang zu moderner Diagnostik, einschließlich genetischer Tests. Die Einführung dieser hat die Diagnoseraten in England und den Niederlanden erheblich verbessert. Da ähnliche Technologien auch in Deutschland genutzt werden, ist es wahrscheinlich, dass die Prävalenz dort ebenfalls vergleichbar ist. Schließlich deutet die Ähnlichkeit der Bevölkerungsstruktur in den drei Ländern auf vergleichbare Prävalenzraten

hin. Deutschland, England und die Niederlande weisen hinsichtlich ethnischer Zusammensetzung und genetischer Vielfalt ähnliche Merkmale auf, was ein weiterer Hinweis auf eine vergleichbare Prävalenz von NDM ist.

Unter Anwendung der Prävalenzdaten aus England und den Niederlanden auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergibt sich eine Schätzung von 1.254 bis 1.439 NDM-Patienten in Deutschland [13; 77; 85].

Prävalenz der NDM bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Für die Abschätzung des Alters, ab dem Patienten durchschnittlich als NDM-Patienten diagnostiziert werden und somit frühestens ihre Therapie mit Mexiletin beginnen, liegen weder deutsche noch internationale Daten vor. Behelfsweise wurde daher das Alter bei Symptombeginn herangezogen. Obwohl die NDM genetisch bedingt ist, werden die Symptome oft erst im Laufe der Kindheit oder Jugend wahrgenommen.

In einer deutschen Studie über 70 NDM-Patienten wurde ein mittleres Alter bei Symptomeintritt von 13,5 Jahren für Chloridkanalopathien und 14,0 Jahre für Natriumkanalopathien festgestellt. Die Spanne erstreckt sich über ein Alter von 10 bis 29,5 Jahren bzw. 10 bis 40,0 Jahren, was den sehr individuellen Krankheitsverlauf reflektiert [25].

Diese große Varianz im Alter bei Eintritt der Symptome sowohl zwischen den einzelnen Patienten als auch zwischen verschiedenen betrachteten Kohorten ist auch in weiteren Publikationen zu NDM-Patienten aus verschiedensten Ländern erkennbar [27; 64; 82; 86-94].

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde gemäß der Studie von Vereb *et al.* 10 Jahre als frühestes Alter bei Symptomeintritt für eine möglichst konservative Berechnung angewendet [25]. Die deutsche Bevölkerung im Alter von 10 – 17 Jahren betrug im Jahr 2024 6.344.200 Personen. Aufgrund der normalen Lebenserwartung von NDM-Patienten wird ihr Anteil an der Gesamtbevölkerung bestimmt und ergibt 7,50 % im Jahr 2024 [7; 15; 85]. Unter Anwendung der Prävalenzspanne auf die Zahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren ergibt sich eine Schätzung von **84 – 96 pädiatrischer NDM-Patienten in Deutschland** [25; 85].

Aufgrund der begrenzten Stichprobe, die aus nur einem Behandlungszentrum stammt, das das Alter bei Symptomeintritt publiziert hat, sowie der weit gefassten Skala zur Erfassung des Alters bei Symptomeintritt, den großen Schwankungen im Alter bei Symptomeintritt und den sehr individuellen Krankheitsverläufen inklusive potenziellen Diskrepanzen zwischen tatsächlichem und wahrgenommenem Symptomeintritt, ist davon auszugehen, dass die ermittelte Zahl mit Unsicherheit behaftet ist. Zusätzlich führt die Berücksichtigung der symptomatischen Patienten ab einem Alter von 10 Jahren zu einer potenziellen Unterschätzung der tatsächlichen Zielpopulation, da symptomatische Patienten im Alter von 6 – 9 Jahren in dieser Schätzung implizit nicht abgebildet und somit in der Rechnung nicht enthalten sind. Die Studie von Vereb *et al.* deutet jedoch darauf hin, dass diese junge symptomatische Patientenpopulation vernachlässigbar klein ist, da zwar Patienten jeden Alters in die Analyse

einbezogen wurden, der Symptomeintritt bei den eingeschlossenen Patienten aber nicht vor 10 Jahren beobachtet wurde. Gleichzeitig führt die Berechnung zu einer potenziellen Überschätzung, weil alle Patienten zwischen 10 und 13 Jahren vollständig mitgerechnet werden, auch wenn ein Teil von ihnen erst nach dem 13. Lebensjahr symptomatisch wird. Dies führt dazu, dass in der Berechnung auch Patienten enthalten sind, die nach den Daten von Vereb *et al.* überwiegend erst im jungen Erwachsenenalter Symptome entwickeln [25].

Ein weiteres Potenzial für eine Überschätzung ergibt sich aus zwei weiteren Faktoren: Zum einen wird aus Mangel geeigneter Daten die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Diagnose, also dem Beginn der Behandlung, nicht berücksichtigt, die regelmäßig über 15 Jahre dauern kann. Zum anderen werden Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen nicht behandelt werden können, in der Analyse nicht berücksichtigt [25].

Derzeitiger Anteil GKV-versicherter, pädiatrischer NDM-Patienten

Die Anzahl der GKV-Versicherten beträgt 74.489.400 (Stand 2024). Somit ergab sich mit einer deutschen Gesamtbevölkerung von 84.620.800 Einwohnern am 31.12.2024 und dem Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 74.489.400 ein GKV-Versichertenanteil von 88,03 % [85; 95]. Es ist somit eine **GKV-Zielpopulation** entsprechend der Indikation von Namuscla[®], der symptomatischen 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, von **84 – 96 Patienten** zu erwarten (Tabelle 3-2) [96].

Vergleich mit den NDM-Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Mexiletin

Im AMNOG-Erstverfahren für Mexiletin wurde zur Nutzenbewertung von Mexiletin für erwachsene NDM-Patienten in 2019 bewertet [97]. Im Vergleich zu den Berechnungen der Patientenzahlen für erwachsene NDM-Patienten, fällt die Zahl an gesamt NDM-Patienten in Deutschland in der aktuellen Berechnung deutlich höher aus [98]. Dies ist auf die deutlich niedrigere Prävalenz in veralteten Studien zurückzuführen [13; 76; 77; 81]. Im Gegensatz dazu wurde die Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Dossier auf aktuellen Prävalenz-Daten basiert, sodass die Ableitung des pädiatrischen Patientenanteils im Vergleich zur theoretischen Ableitung basierend auf dem ersten AMNOG Dossier für Mexiletin zu einem geringeren Anteil von pädiatrischen Patienten führt [98]. Da der Anteil an pädiatrischen NDM-Patienten hier anhand evidenzbasierten Rationalen berechnet wird, ist anzunehmen, dass die Zahlen des vorliegenden Dokuments für pädiatrische NDM-Patienten trotz einhergehender Unsicherheiten genauer sind.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Entwicklung der Zielpopulation 2026 bis 2030

Der pharmazeutische Hersteller nimmt eine Entwicklung der Zielpopulation gemäß Tabelle 3-4 an.

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation 2026 – 2030

Jahr	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Gesamtprävalenz der NDM	1255 – 1441	1258 – 1443	1259 – 1445	1260 – 1446	1260 – 1447	1262 – 1448
Prävalenz der NDM bei Kindern mit Symptomen der NDM (10 – 17 Jahre)	96 – 110	97 – 111	99 – 113	100 – 115	101 – 116	102 – 117
Anteil der GKV-Patienten	88,03					
GKV-Patienten	85 – 97	86 – 98	88 – 100	89 – 102	89 – 103	90 – 103
Die jeweiligen Unter- und Obergrenzen ergeben sich aus der Anwendung zweier Prävalenzen [13; 77]. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Da Patienten sowohl erblich als auch durch das Entstehen von *de novo* Mutationen an NDM erkranken können, wird für die Schätzung der Entwicklung der Zielpopulation davon ausgegangen, dass sich die Geburtsprävalenz von NDM sowie die allgemeine Geburtenrate in den nächsten fünf Jahren nicht signifikant verändern wird. Vor diesem Hintergrund wurde die Entwicklung der Zielpopulation auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung für die kommenden fünf Jahre berechnet. Es ist davon auszugehen, dass die Größe der Zielpopulation von Mexiletin vorerst stabil bleibt (Tabelle 3-4).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Namuscla®	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-dystrophischen myotonischen Erkrankungen	Nicht quantifizierbar	84 – 96

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Namuscla® Behandlung von symptomatischer Myotonie bei Kindern und Jugendlichen mit NDM wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen angefragt. Die Anzahl der Patienten innerhalb der GKV liegt bei 84 – 96.

Die Gesamtanzahl der GKV-Versicherten beträgt 74.489.400 (Stand 2024) [95]. Somit ergibt sich mit einer deutschen Gesamtbevölkerung von 84.620.800 am 31.12.2024 [85] und der Anzahl der GKV-Versicherten von 74.489.400 ein GKV-Versichertenanteil von 88,03 %. Es ist somit eine GKV-Zielpopulation entsprechend der Indikation von Namuscla® von 84 – 96 Patienten zu erwarten (Tabelle 3-2).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Informationen für Abschnitt 3.2 entstammen sowohl einer Handsuche auf verschiedenen Suchportalen, einer Synopse der Evidenz zur Therapie und Epidemiologie, unternehmenseigenen Angaben als auch der SmPC zu Namuscla® [26].

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

Daten zur Bevölkerung von Deutschland (Bevölkerung zum Stichtag 31.12.2024 auf Grundlage der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) stammen vom Statistischen Bundesamt Deutschland [85].

Der Anteil der deutschen GKV-Versicherten ergibt sich aus dem vom Bundesministerium für Gesundheit publizierten Jahresdurchschnitt für 2024, sowie den Angaben des Statistischen Bundesamtes [85; 95].

Die Berechnungen der Patientenzahlen wurde mit Microsoft-Excel durchgeführt [96]. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen aufgerundet dargestellt.

Es wurde eine Handsuche auf verschiedenen Suchportalen (z. B. MEDLINE via PubMed, Google Scholar) durchgeführt, um Leitlinien zu identifizieren. Dabei wurde eine Leitlinie identifiziert, die spezifisch auf diese Erkrankung (Patienten mit myotonen Störungen) fokussiert [3]. Anhand der Schneeball-Methode wurden weitere relevante Quellen identifiziert und in Abschnitt 3.2 verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Stunnenberg, B. C., LoRusso, S., Arnold, W. D., Barohn, R. J., Cannon, S. C., Fontaine, B., Griggs, R. C., Hanna, M. G., Matthews, E., Meola, G., Sansone, V. A., Trivedi, J. R., van Engelen, B. G. M., Vicart, S. & Statland, J. M. 2020. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle Nerve*, 62, 430–44.
2. Heatwole, C. R., Statland, J. M. & Logigian, E. L. 2013. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. *Muscle Nerve*, 47, 632–48.

3. Schneider-Gold C., W. F. 2023. Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen, S1-Leitlinie.
4. Fournier, E., Viala, K., Gervais, H., Sternberg, D., Arzel-Hézode, M., Laforêt, P., Eymard, B., Tabti, N., Willer, J. C. & Vial, C. 2006. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Annals of neurology*, 60, 356–65.
5. Hudson, A. J., Ebers, G. C. & Bulman, D. E. 1995. The skeletal muscle sodium and chloride channel diseases. *Brain*, 118 (Pt 2), 547–63.
6. Matthews, E., Fialho, D., Tan, S. V., Venance, S. L., Cannon, S. C., Sternberg, D., Fontaine, B., Amato, A. A., Barohn, R. J. & Griggs, R. C. 2009. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain*, 133, 9–22.
7. Lehmann-Horn, F., Jurkat-Rott, K. & Rüdel, R. 2008. Diagnostics and therapy of muscle channelopathies–Guidelines of the Ulm Muscle Centre. *Acta Myol*, 27, 98.
8. Jurkat-Rott, K. & Lehmann-Horn, F. 2010. State of the art in hereditary muscle channelopathies. *Acta Myol*, 29, 343–50.
9. Pusch, M. 2002. Myotonia caused by mutations in the muscle chloride channel gene CLCN1. *Human mutation*, 19, 423–34.
10. Lehmann-Horn, F., Rüdel, R. & Jurkat-Rott, K. 2004. Nondystrophic Myotonias and Periodic Paralyses. In: Engel, A. & Franzini-Armstrong, C. (eds.) *Myology: Basic and Clinical*. 3rd Edition ed.: McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
11. Platt, D. & Griggs, R. 2009. Skeletal muscle channelopathies: new insights into the periodic paralyses and nondystrophic myotonias. *Curr Opin Neurol*, 22, 524–31.
12. Matthews, E., Palace, J., Ramdas, S., Sansone, V., Tristani-Firouzi, M., Vicart, S. & Willis, T. 2023. Care Recommendations for the Investigation and Management of Children With Skeletal Muscle Channelopathies. *Pediatric neurology*, 145, 102–11.
13. Vivekanandam, V., Jaibaji, R., Sud, R., Ellmers, R., Skorupinska, I., Germaine, L., James, N., Holmes, S., Mannikko, R., Jayaseelan, D. & Hanna, M. G. 2023. Prevalence of genetically confirmed skeletal muscle channelopathies in the era of next generation sequencing. *Neuromuscular Disorders*, 33, 270–3.
14. Bernard, G., Poulin, C., Puymirat, J., Sternberg, D. & Shevell, M. 2008. Dosage effect of a dominant CLCN1 mutation: a novel syndrome. *Journal of child neurology*, 23, 163–6.
15. Heatwole, C. R. & Moxley, R. T. 2007. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics*, 4, 238–51.
16. Gay, S., Dupuis, D., Faivre, L., Masurel-Paulet, A., Labenne, M., Colombani, M., Soichot, P., Huet, F., Hainque, B., Sternberg, D., Fontaine, B., Gouyon, J. B. & Thauvin-Robinet, C. 2008. Severe neonatal non-dystrophic myotonia secondary to a novel

- mutation of the voltage-gated sodium channel (SCN4A) gene. *American journal of medical genetics. Part A*, 146a, 380–3.
17. Caietta, E., Milh, M., Sternberg, D., Lépine, A., Boulay, C., McGonigal, A. & Chabrol, B. 2013. Diagnosis and Outcome of SCN4A-Related Severe Neonatal Episodic Laryngospasm (SNEL): 2 New Cases. *Pediatrics*, 132, e784–e7.
 18. Lion-Francois, L., Mignot, C., Vicart, S., Manel, V., Sternberg, D., Landrieu, P., Lesca, G., Broussole, E., Billette de Villemeur, T., Napuri, S., des Portes, V. & Fontaine, B. 2010. Severe neonatal episodic laryngospasm due to de novo SCN4A mutations: a new treatable disorder. *Neurology*, 75, 641–5.
 19. Matthews, E., Balestrini, S., Sisodiya, S. M. & Hanna, M. G. 2020. Muscle and brain sodium channelopathies: genetic causes, clinical phenotypes, and management approaches. *The Lancet. Child & adolescent health*, 4, 536–47.
 20. Lehmann-Horn, F. 2004. Non-dystrophic myotonias and periodic paralyses.
 21. Auranen, M., Claeys, K. G., Gutiérrez-Gutiérrez, G., Kimiskidis, V. K., Diaz Manera, J., Meola, G., Péréon, Y., Sansone, V., Schneider-Gold, C., 2022. Improving The Management of Non-dystrophic Myotonia to Benefit Care Delivery and Improve Patient Outcomes.
 22. Vicart, S., Péréon, Y., Ghorab, K., Pegat, A., Dufresne, R., Zozulya-Weidenfeller, A., Noury, J. B., Nadaj-Pakleza, A., Tard, C. & Sacconi, S. 2024. Self-reported outcomes and quality of life of patients with non-dystrophic myotonia: The French IMPACT 2022 survey. *Revue neurologique*, 180, 791–7.
 23. Diaz-Manera, J., Hewamadduma, C., Meola, G., Montagnese, F., Sacconi, S., von Gallwitz, P., Nowak, U., Pleticha, R., Zozulya Weidenfeller, A. 2021. Die Auswirkungen der nicht-dystrophischen Myotonie auf Patienten und Betreuer: Ergebnisse einer „Bürde der Krankheit“-Umfrage im Gesundheitswesen.
 24. Statland, J. M. & Barohn, R. J. 2013. Muscle channelopathies: the nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19, 1598.
 25. Vereb, N., Montagnese, F., Gläser, D., Schoser, B., 2021. Non-dystrophic myotonias: clinical and mutation spectrum of 70 German patients.
 26. European Medicine Agency (EMA) 2026. Namuscla (Mexiletin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).
 27. Trip, J., de Vries, J., Drost, G., Ginjaar, H. B., van Engelen, B. G. & Faber, C. G. 2009. Health status in non-dystrophic myotonias: close relation with pain and fatigue. *J Neurol*, 256, 939–47.
 28. Spillane J, T. J., Drost G, Faber CG, Hanna MG, Nevitt SJ, Vivekanandam V., 2025. Drug treatment for myotonia.

29. Schneider-Gold, C., Schoser, B., Ellrichmann, G., Quasthoff, S., Lehmann-Horn, F. & Sinnreich, M. 2018. Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralyse - S1-Leitlinie (Stand: 09/2017) (AWMF-Registernummer: 030/055) (Version: 30.5.2018) (=Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie). *Aktuelle Neurologie*, 45, 167–77.
30. acis Arzneimittel GmbH 2024. Fachinformation Lamotrigine acis.
31. Andersen, G., Hedermann, G., Witting, N., Duno, M., Andersen, H. & Vissing, J. 2017. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. *Brain*, 140, 2295–305.
32. Vivekanandam, V., Skorupinska, I., Jayaseelan, D. L., Matthews, E., Barohn, R. J., McDermott, M. P. & Hanna, M. G. 2024. Mexiletine versus lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a randomised, double-blind, head-to-head, crossover, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, 23, 1004–12.
33. Edinoff, A. N., Nguyen, L. H., Fitz-Gerald, M. J., Crane, E., Lewis, K., Pierre, S. S., Kaye, A. D., Kaye, A. M., Kaye, J. S., Kaye, R. J., Gennuso, S. A., Varrassi, G., Viswanath, O. & Urits, I. 2021. Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention. *Psychopharmacology bulletin*, 51, 96–114.
34. Food and Drug Administration (FDA) 2021. Lamictal (lamotrigine): Drug Safety Communication - Studies Show Increased Risk of Heart Rhythm Problems in Patients with Heart Disease.
35. Alnouri N. 2025. Gelbe Liste: Carbamazepin - Stand: 23.07.2019. Gelbe Liste. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Carbamazepin_967.
36. Lyons, M. J., Duron, R., Molinero, I., Sangiulio, F. & Holden, K. R. 2010. Novel CLCN1 mutation in carbamazepine-responsive myotonia congenita. *Pediatric neurology*, 42, 365–8.
37. Berardinelli, A., Gorni, K. & Orcesi, S. 2000. Response to carbamazepine of recessive-type myotonia congenita. *Muscle Nerve*, 23, 138–9.
38. Novartis Pharma 2024. Fachinformation Tegretal®.
39. Mempel, C. 2025. Gelbe Liste: Acetazolamid - Stand: 08.07.2024. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Acetazolamid_64.
40. Yadav, J., Barnwal, R., Kumar Mandal, S. & Prajapati, B. 2024. Acetazolamide-responsive myotonia with a novel Ile239Thr mutation in SCN4A gene: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*, 86, 1191–5.
41. Markhorst, J. M., Stunnenberg, B. C., Ginjaar, I. B., Drost, G., Erasmus, C. E. & Sie, L. T. 2014. Clinical experience with long-term acetazolamide treatment in children with nondystrophic myotonias: a three-case report. *Pediatric neurology*, 51, 537–41.

42. Griggs, R. C., Moxley, R. T., 3rd, Riggs, J. E. & Engel, W. K. 1978. Effects of acetazolamide on myotonia. *Annals of neurology*, 3, 531–7.
43. OmniVision GmbH 2024. Fachinformation (SmPC) Acemit®.
44. Maucher, I. V. 2022. Gelbe Liste: Propafenon - Stand: 23.02.2022. Gelbe Liste. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Propafenon_22042.
45. Alfonsi, E., Merlo, I. M., Tonini, M., Ravaglia, S., Brugnoli, R., Gozzini, A. & Moglia, A. 2007. Efficacy of propafenone in paramyotonia congenita. *Neurology*, 68, 1080–1.
46. ALIUD PHARMA® GmbH 2020. Fachinformation (SmPC) Propafenon AL 150.
47. Maucher, I. V. 2020. Flecainid - Stand: 03.09.2020. Gelbe Liste. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Flecainid_304.
48. Terracciano, C., Farina, O., Esposito, T., Lombardi, L., Napolitano, F., Blasii, P., Ciccone, G., Todisco, V., Tuccillo, F., Bernardini, S., Di Iorio, G., Melone, M. A. B. & Sampaolo, S. 2018. Successful long-term therapy with flecainide in a family with paramyotonia congenita. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 89, 1232–4.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Mündliche Anhörung - gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Mexiletin.
50. Mylan Germany GmbH 2022. Fachinformation (SmPC) Flecadura.
51. Díaz-Manera, J., Urtizberea, J. A., Schey, C., Kole, A., von Gallwitz, P., Whiting, A., Foerster, D. & Zozulya-Weidenfeller, A. 2023. Impact of restricted access to, and low awareness of, mexiletine on people with myotonia: a real-world European survey. *Neuromuscul Disord*, 33, 208–17.
52. 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 nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *Jama*, 308, 1357–65.
53. Stunnenberg, B. C., Raaphorst, J., Groenewoud, H. M., Statland, J. M., Griggs, R. C., Woertman, W., Stegeman, D. F., Timmermans, J., Trivedi, J., Matthews, E., Saris, C. G. J., Schouwenberg, B. J., Drost, G., van Engelen, B. G. M. & van der Wilt, G. J. 2018. Effect of Mexiletine on Muscle Stiffness in Patients With Nondystrophic Myotonia Evaluated Using Aggregated N-of-1 Trials. *Jama*, 320, 2344–53.
54. Lupin Europe GmbH 2018. Myotonia Observation Survey of Patient Access to Therapy avoiding Harm (MyoPath).
55. Angela Rosenbohm, S. V., Celine Tard, Dipa Jayaseelan, Saam Sedehizadeh, Christiane Schneider-Gold, Nikki Adetoro, Alla Zozulya-Weidenfeller 2024. Post-Authorisation

- Safety Study (PASS). Mexiletine effectiveness in patients with non-dystrophic myotonia: interim analysis findings.
56. Angela Rosenbohm, S. V., Celine Tard, Dipa Jayaseelan, Saam Sedehizadeh, Christiane Schneider-Gold, Nikki Adetoro, Alla Zozulya-Weidenfeller 2024. Post-Authorisation Safety Study (PASS). Mexiletine effectiveness non-dystrophic myotonia: interim analysis findings.
 57. Desaphy, J. F., Altamura, C., Vicart, S. & Fontaine, B. 2021. Targeted Therapies for Skeletal Muscle Ion Channelopathies: Systematic Review and Steps Towards Precision Medicine. *Journal of neuromuscular diseases*, 8, 357–81.
 58. Suetterlin, K. J., Raja Rayan, D., Matthews, E. & Hanna, M. G. 2020. Mexiletine (NaMuscla) for the treatment of myotonia in non-dystrophic myotonic disorders. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 8, 43–9.
 59. 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, 621–33.
 60. European Medicine Agency (EMA) 2018. Sponsor's report on the maintenance of designation criteria at the time of MA or type II variation application for a designated orphan medicinal product - Scientific part - CONFIDENTIAL.
 61. Chapman, A. M., Schurer, M., Weijers, L., Omar, A., Lee, H., Weidenfeller, A. Z., Ellis, C., Sonecha, S. & Schneider-Gold, C. 2021. Improving the understanding of how patients with non-dystrophic myotonia are selected for myotonia treatment with mexiletine (NaMuscla): outcomes of treatment impact using a European Delphi panel. *BMC neurology*, 21, 467.
 62. Suetterlin, K. J., Bugiardini, E., Kaski, J. P., Morrow, J. M., Matthews, E., Hanna, M. G. & Fialho, D. 2015. Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine for Patients With Skeletal Muscle Channelopathies. *JAMA neurology*, 72, 1531–3.
 63. Kurihara, T. 2005. New classification and treatment for myotonic disorders. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 44, 1027–32.
 64. Maggi, L., Brugnoli, R., Canioni, E., Tonin, P., Saletti, V., Sola, P., Piccinelli, S. C., Colleoni, L., Ferrigno, P., Pini, A., Masson, R., Manganelli, F., Lietti, D., Vercelli, L., Ricci, G., Bruno, C., Tasca, G., Pizzuti, A., Padovani, A., Fusco, C., Pegoraro, E., Ruggiero, L., Ravaglia, S., Siciliano, G., Morandi, L., Dubbioso, R., Mongini, T., Filosto, M., Tramacere, I., Mantegazza, R. & Bernasconi, P. 2020. Clinical and Molecular Spectrum of Myotonia and Periodic Paralysis Associated With Mutations in SCN4A in a Large Cohort of Italian Patients. *Frontiers in neurology*, 11, 646.
 65. Sarret, C., Barrière, S., Remerand, G., Massoulié, G., Chalard, A., Dauphin, C., Pontier, B. & Laffargue, F. 2024. Use of Mexiletine in Children: A Minireview. *Journal of Pediatric Neurology*, 22.

66. Barrière, S., Manel, V., Barnerias, C., Wahbi, K., Audic, F., Cances, C., Chouchane, M., Dabaj, I., Davion, J. B., Desguerre, I., Durigneux, J., Espil-Taris, C., Gousse, G., Gitiaux, C., Lambert, C., Laroche, C., Laugel, V., Moing, A. L., Pereon, Y., Quijano-Roy, S., Ropars, J., Sarrazin, E., Serrand, B., Thibaud, M., Trommsdorff, V., Urtizberea, J. A., Vanhulle, C., Walther-Louvier, U., Isapof, A. & Sarret, C. 2025. Evaluation of professional practices in the use of mexiletine for the management of childhood myotonia in French pediatric neuromuscular centers (MEXI-PEDI survey). *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 32, 107–13.
67. Das, P. & Panigrahi, D. 2024. Autosomal Recessive Myotonia Congenita in an Adolescent Boy With Novel Mutation: A Case Report With Discussion on Management. *Cureus*, 16, e53981.
68. Chakor, R. T. & Patil, N. S. 2021. Nondystrophic Myotonic Disorders: Cases From India. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 24, 771–3.
69. Chakravarty, K., Lal, V. & Ray, S. 2021. A Novel Mutation in the CLCN1 Gene Causing Autosomal Recessive Myotonia Congenita in Siblings. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 24, 605–6.
70. Wadhwani, A. R., Aggarwal, A., Loscalzao, S., McSherry, M. L., Lockman, J. L., Brandsema, J. F., McGuire, J. & Matesanz, S. 2025. Pearls & Oy-sters: Severe Myotonic Crisis Resembling Malignant Hyperthermia. *Neurology*, 104, e213497.
71. Yi, H., Liu, C. X., Ye, S. X. & Liu, Y. L. 2024. Special electromyographic features in a child with paramyotonia congenita: A case report and review of literature. *World journal of clinical cases*, 12, 587–95.
72. Al-Ghamdi, F., Darras, B. T. & Ghosh, P. S. 2017. Spectrum of Nondystrophic Skeletal Muscle Channelopathies in Children. *Pediatric neurology*, 70, 26–33.
73. Modoni, A., D'Amico, A., Primiano, G., Capozzoli, F., Desaphy, J. F. & Lo Monaco, M. 2020. Long-Term Safety and Usefulness of Mexiletine in a Large Cohort of Patients Affected by Non-dystrophic Myotonias. *Frontiers in neurology*, 11, 300.
74. European Medicine Agency (EMA) 2017. Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and a deferral - EMEA-002012-PIP01-16.
75. Lupin Europe GmbH 2024. An Open-label, non-Comparative Study to Evaluate the Steady-State Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Mexiletine in Adolescents and Children with Myotonic Disorders - MEX-NM-301 Clinical Study Report
76. Horga, A., Raja Rayan, D. L., Matthews, E., Sud, R., Fialho, D., Durran, S. C. M., Burge, J. A., Portaro, S., Davis, M. B., Haworth, A. & Hanna, M. G. 2013. Prevalence study of genetically defined skeletal muscle channelopathies in England. *Neurology*, 80, 1472–5.
77. Stunnenberg, B. C., Raaphorst, J., Deenen, J. C. W., Links, T. P., Wilde, A. A., Verbove, D. J., Kamsteeg, E. J., van den Wijngaard, A., Faber, C. G., van der Wilt, G. J., van Engelen, B. G. M., Drost, G. & Ginjaar, H. B. 2018. Prevalence and mutation spectrum

- of skeletal muscle channelopathies in the Netherlands. *Neuromuscular Disorders*, 28, 402–7.
78. Lace, B., Micule, I., Kenina, V., Setlere, S., Strautmanis, J., Kazaine, I., Taurina, G., Murmane, D., Grinfelde, I., Kornejeva, L., Krumina, Z., Sterna, O., Radovica-Spalvina, I., Vasiljeva, I., Gailite, L., Stavusis, J., Livcane, D., Kidere, D., Málniece, I. & Inashkina, I. 2022. Overview of Neuromuscular Disorder Molecular Diagnostic Experience for the Population of Latvia. *Neurol Genet*, 8, e685.
 79. Husebye, S. A., Rebne, C. B., Stokland, A.-E., Sanaker, P. S. & Bindoff, L. A. 2020. A hospital based epidemiological study of genetically determined muscle disease in south western Norway. *Neuromuscular Disorders*, 30, 181–5.
 80. Theadom, A., Rodrigues, M., Poke, G., O'Grady, G., Love, D., Hammond-Tooke, G., Parmar, P., Baker, R., Feigin, V., Jones, K., Te Ao, B., Ranta, A. & Roxburgh, R. 2019. A Nationwide, Population-Based Prevalence Study of Genetic Muscle Disorders. *Neuroepidemiology*, 52, 128–35.
 81. Sun, C., Tranebjærg, L., Torbergesen, T., Holmgren, G. & Van Ghelue, M. 2001. Spectrum of CLCN1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *European Journal of Human Genetics*, 9, 903.
 82. Baumann, P., Myllylä, V. V. & Leisti, J. 1998. Myotonia congenita in northern Finland: an epidemiological and genetic study. *J Med Genet*, 35, 293–6.
 83. Müller, K. I., Ghelue, M. V., Lund, I., Jonsrud, C. & Arntzen, K. A. 2021. The prevalence of hereditary neuromuscular disorders in Northern Norway. *Brain Behav*, 11, e01948.
 84. European Medicine Agency (EMA) 2013. *Public summary of opinion on orphan designation. Mexiletine hydrochloride for the treatment of non-dystrophic myotonia* [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/13/1126-public-summary-opinion-orphan-designation-mexiletine-hydrochloride-treatment-non-dystrophic_en.pdf.
 85. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2 (G2, L2, W2).
 86. Marinakis, N. M., Svingou, M., Papadimas, G. K., Papadopoulos, C., Chroni, E., Pons, R., Pavlou, E., Sarmas, I., Kosma, K., Apostolou, P., Sofocleous, C., Traeger-Synodinos, J. & Kekou, K. 2024. Myotonia congenita in a Greek cohort: Genotype spectrum and impact of the CLCN1:c.501C > G variant as a genetic modifier. *Muscle Nerve*, 70, 240–7.
 87. Öz Tunçer, G., Sanri, A., Aydın, S., Hergüner Ö, M., Özgün, N., Kömür, M., İçağasioğlu, D. F., Toker, R. T., Yılmaz, S., Arslan, E. A., Güngör, M., Kutluk, G., Erol, İ., Mert, G. G., Polat, B. G. & Aksoy, A. 2023. Clinical and Genetic Spectrum of Myotonia Congenita in Turkish Children. *Journal of neuromuscular diseases*, 10, 915–24.

88. Yuan, J. H., Higuchi, Y., Hashiguchi, A., Ando, M., Yoshimura, A., Nakamura, T., Sakiyama, Y. & Takashima, H. 2022. Genetic spectrum and founder effect of non-dystrophic myotonia: a Japanese case series study. *J Neurol*, 269, 6406–15.
89. Nojszewska, M., Lusakowska, A., Gawel, M., Sierdzinski, J., Sulek, A., Krysa, W., Elert-Dobkowska, E., Seroka, A., Kaminska, A. M. & Kostera-Pruszczyk, A. 2022. Value of short exercise and short exercise with cooling tests in diagnosis of recessive form of myotonia congenita (Becker disease) - are sex differences important? *Neurol Neurochir Pol*, 56, 399–403.
90. Meyer, A. P., Roggenbuck, J., LoRusso, S., Kissel, J., Smith, R. M., Kline, D. & Arnold, W. D. 2020. Genotype-Phenotype Correlations and Characterization of Medication Use in Inherited Myotonic Disorders. *Frontiers in neurology*, 11, 593.
91. Avila-Smirnow, D., Vargas Leal, C. P., Beytía Reyes, M. L. A., Cortés Zepeda, R., Escobar, R. G., Kleinsteinuber Saa, K., Lagos Lucero, M., Avaria Benapres, M. L. A., Padilla Pérez, O., Casar Leturia, J. C., Mellado Sagredo, C. & Sternberg, D. 2020. Non-dystrophic myotonia Chilean cohort with predominance of the SCN4A Gly1306Glu variant. *Neuromuscul Disord*, 30, 554–61.
92. He, Y., Qiu, Y., Xiong, Y., Shen, Y., Jiang, K., Yi, H., Huang, P., Zhu, Y., Zhu, M., Zhou, M., Hong, D. & Tan, D. 2024. Clinical and genetic characteristics of myotonia congenita in Chinese population. *Channels (Austin)*, 18, 2349823.
93. Sun, J., Luo, S., Suetterlin, K. J., Song, J., Huang, J., Zhu, W., Xi, J., Zhou, L., Lu, J., Lu, J., Zhao, C., Hanna, M. G., Männikkö, R., Matthews, E. & Qiao, K. 2021. Clinical and genetic spectrum of a Chinese cohort with SCN4A gene mutations. *Neuromuscul Disord*, 31, 829–38.
94. Sasaki, R., Nakaza, M., Furuta, M., Fujino, H., Kubota, T. & Takahashi, M. P. 2020. Mutation spectrum and health status in skeletal muscle channelopathies in Japan. *Neuromuscul Disord*, 30, 546–53.
95. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024.
96. Lupin Europe GmbH 2026. Herleitung der Zielpopulation von Mexiletin.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 - Mexiletin.
98. Lupin Europe GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Mexiletin (Namuscla®) - Modul 3 A

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-12 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Namuscla®	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	<u>Minimum (Patienten 20 – 30 kg KG):</u> Kontinuierlich, 1x täglich 62 mg <u>Maximum (Patienten ≥60 kg KG):</u> Kontinuierlich, 3x täglich 167 mg	365 – 1.095	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Für Mexiletin wird keine zVT bestimmt.					
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i> Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Mexiletin ist zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen aufgrund der Zulassung als belegt. Da bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status die Nutzenbewertung definitionsgemäß auf den zur Zulassung eingereichten Studiendaten basiert, ist die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich. Aus diesem Grund werden im Folgenden ausschließlich Informationen zum bewertenden Arzneimittel dargestellt.

Mexiletin ist zugelassen 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. Die ursprüngliche Zulassung umfasste Erwachsene ab 18 Jahre. Im Rahmen

einer Zulassungsweiterung wurde die Anwendung nun auch auf Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren ausgeweitet [1].

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der SmPC von Mexiletin entnommen. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Mexiletin sieht eine kontinuierliche tägliche Einnahme vor. Abhängig vom Körpergewicht erfolgt die Verabreichung von 62 mg bis 167 mg bei ein- bis dreimal täglicher Einnahme. Aufgrund der unterschiedlichen Gewichtsklassen und der daraus resultierenden variablen Dosierungsempfehlungen wird im Dossier auf die absoluten Minimal- und Maximalkosten abgestellt. Bei einem Körpergewicht von 20 – 30 kg beträgt die minimale empfohlene Dosis einmal täglich 62 mg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 60 kg kann eine maximale Dosis von 167 mg dreimal täglich erforderlich sein. Gemäß SmPC ist die Therapiedauer nicht beschränkt [1]. Somit ergeben sich auf Grundlage der Anwendungsempfehlung 365 Behandlungen (365 Tage x 1 – 3 Behandlungen pro Tag = 365 – 1.095) pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Namuscla®	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	365	<u>Minimum (Patienten 20 – 30 kg KG):</u> Kontinuierlich, 1x täglich 62 mg = 62 mg	62 mg x 365 Behandlungstage/ Jahr = 22.630 mg
		365	<u>Maximum (Patienten >60 kg KG):</u> Kontinuierlich, 3x täglich 167 mg = 500 mg	500 mg x 365 Behandlungstage/ Jahr = 182.500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Für Mexiletin wird keine zVT bestimmt.				
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Mexiletin wird auf die in der SmPC zu Mexiletin angegebene Dosierungsempfehlung zurückgegriffen. Gemäß SmPC erfolgt die Dosierung von Mexiletin 1 – 3x täglich in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG). Als geringster Verbrauch pro Gabe werden für Patienten mit einem KG von 20 – 30 kg 1x täglich 62 mg Kapsel Mexiletin verwendet. Ab einem KG von 60 kg erhalten alle Patienten die Maximaldosis von 3x täglich 167 mg Mexiletin [1]. Somit ergibt sich als Berechnungsgrundlage für den Jahresverbrauch eine Spanne mit einer

täglichen Dosis von 62 – 500 mg Mexiletin und für den Jahresverbrauch selbst eine Spanne von 22.630 – 182.500 mg Mexiletin.

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

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

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Namuscla® (62 mg; 100 Stück) Filmtabletten	Noch nicht im Handel verfügbar*	
Namuscla® (83 mg; 100 Stück) Filmtabletten	Noch nicht im Handel verfügbar*	
Namuscla® (167 mg; 100 Stück) Filmtabletten	1.620,42 € PZN: 15294094	1.529,40 € [1,77 € ^a ; 89,25 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Für Mexiletin wird keine zVT bestimmt.		
*Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers sind die Darreichungsformen 62 mg und 83 mg Filmtabletten noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher noch nicht abbildbar. a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V, b: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowie der Lauer-Taxe[®] mit Stand vom 01.06.2026 [2].

Die Angaben der Kosten pro Packung des AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro berechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Für das zu bewertende Arzneimittel Mexiletin beträgt der AVP pro Packung inkl. 19 % Mehrwertsteuer 1.620,42 € für die 167 mg (100 Stück) Packung. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers sind die Darreichungsformen 62 mg und 83 mg Filmtabletten noch

nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher noch nicht abbildbar. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Form des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie des Herstellerabschlags in Höhe von 7 % gemäß § 130a Abs. 1 SGB V abgezogen. Nach Abzug der zuvor genannten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte fallen Kosten zu Lasten der GKV pro Packung von 1.529,40 € für die 167 mg Packung an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Namuscla®	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 zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Für Mexiletin wird keine zVT bestimmt.				
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Zielpopulation von Mexiletin sind 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. Zur Identifikation der zusätzlichen GKV-Leistungen wurde die SmPC von Mexiletin auf notwendige Zusatzleistungen, die unmittelbar im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels erbracht werden müssen, durchsucht. Es wurden keine Leistungen identifiziert, die über das Maß der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen [1]. Es fallen somit keine zusätzlichen GKV-Kosten an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

In der SmPC von Mexiletin wurden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert [1].

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Namuscla®	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 zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Für Mexiletin wird keine zVT bestimmt.			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu

bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Namuscla®	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	<u>Minimum (Patienten 20 – 30 kg KG):</u> Noch nicht im Handel verfügbar* <u>Maximum (Patienten ≥60 kg KG):</u> 16.746,93 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	<u>Minimum (Patienten 20 – 30 kg KG):</u> Noch nicht im Handel verfügbar* <u>Maximum (Patienten ≥60 kg KG):</u> 16.746,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Für Mexiletin wird keine zVT bestimmt.					
* Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers sind die Darreichungsformen 62 mg und 83 mg Filmtabletten noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher noch nicht abbildbar. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden

Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Namuscla® ist angezeigt 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. Bei Namuscla® handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für das es vor der Zulassung von Mexiletin keine zugelassene Behandlung für pädiatrische Patienten gab.

Abschnitt 3.2.4 beschreibt die Herleitung der GKV-Zielpopulation. Insgesamt wird von 84 – 96 pädiatrischen GKV-Patienten pro Jahr in Deutschland ausgegangen. Die Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030 für eine Therapie mit Namuscla® wird ebenfalls in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

Versorgungsanteile mit Namuscla®

Mexiletin ist die erste und einzige zugelassene Therapieoption für die Behandlung pädiatrischer Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen [1]. Aufgrund des Orphan Drug Status gibt es keine zVT für Namuscla® [3].

Die zuvor eingesetzten Off-Label-Therapien sind im Gegensatz zu Mexiletin mit vielen Limitationen behaftet (siehe Abschnitt 3.2). Daher geht der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass nach Markteinführung die Behandlung mit Namuscla® für pädiatrische Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen von großer Bedeutung ist.

Kontraindikationen

Gemäß SmPC ist Mexiletin in Patienten kontraindiziert, auf die Folgendes zutrifft [1]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika.
- Ventrikuläre Tachyarrhythmie.
- Totaler atrioventrikulärer Block (AV-Block) (d. h. AV-Block III. Grades) oder jeder AV-Block, der sich zu einem totalen AV-Block entwickeln könnte (AV-Block I. Grades mit deutlich verlängertem PR-Intervall (≥ 240 ms) und/oder verbreitertem QRS-Komplex (≥ 120 ms), AV-Block II. Grades, Schenkelblock, bifaszikulärer und trifaszikulärer Block).
- Myokardinfarkt (akut oder in der Vorgeschichte) oder anormale Q-Zacken.
- Symptomatische koronare Herzerkrankung.
- Herzinsuffizienz mit Auswurfvolumen im mittleren (40-49 %) und verringerten (< 40 %) Bereich.

- Atriale Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern oder -flattern.
- Sinusknoten-Dysfunktion (einschließlich Sinusfrequenz < 50 Schläge pro Minute).
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Aufteilung in ambulanten und stationären Sektor

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu den Behandlungsmodalitäten und der Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels sind der SmPC entnommen [1]. Die Information zum Preis und weitere administrative Angaben basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, der großen deutschen Spezialitäten-Taxe (LAUER-Taxe), sowie der Verfahrensordnung des G-BA [2]. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [4].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicine Agency (EMA) 2026. Namuscla (Mexiletin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).
2. Lauer-Taxe 2026. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/>.
3. European Medicine Agency (EMA) 2013. *Public summary of opinion on orphan designation. Mexiletine hydrochloride for the treatment of non-dystrophic myotonia* [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/13/1126-public-summary-opinion-orphan-designation-mexiletine-hydrochloride-treatment-non-dystrophic_en.pdf.
4. Lupin Europe GmbH 2026. Kostenrechner Mexiletin.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurde der SmPC von Namuscla® (Stand: Juni 2026) entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Vor Behandlungsbeginn mit Mexiletin

- sollte vom Kardiologen eine detaillierte und sorgfältige kardiale Beurteilung durchgeführt werden. Während der Behandlung mit Mexiletin muss das Monitoring der kardialen Funktionen fortgesetzt und entsprechend dem Herzzustand des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
- sollte bei jedem Patienten eine Elektrolytbestimmung durchgeführt werden, wobei jede Elektrolytstörung vor der Verabreichung von Mexiletin korrigiert werden muss (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Namuscla 167 mg Hartkapseln

Erwachsene 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, je nach klinischem Ansprechen, weiter auf 500 mg täglich (3 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Die Erhaltungsdosis liegt - abhängig von der Intensität der Symptome und dem klinischen Ansprechen - zwischen 167 mg und 500 mg täglich (1 bis 3 Kapseln pro Tag). Die Kapseln sind je nach Bedarf regelmäßig über den Tag verteilt einzunehmen.

Die Dosis sollte 500 mg/Tag nicht überschreiten. Regelmäßige Beurteilungen sollten erfolgen, um eine Fortsetzung der Langzeitbehandlung bei einem Patienten zu vermeiden, der nicht auf die Behandlung anspricht oder keinen Nutzen von ihr hat.

Namuscla 62 mg, 83 mg und 167 mg Hartkapseln

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis 17 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten hängt die empfohlene Dosis vom Körpergewicht ab (Tabelle 3-13):

Tabelle 3-13: Empfohlene Dosen bei pädiatrischen Patienten

Körpergewicht (kg)	Einmal täglich (morgens)	Zweimal täglich (morgens und abends)	Dreimal täglich (morgens, nachmittags und abends)	Maximale Tagesgesamtdosis
20-30 kg	62 mg (1 x 62 mg)	124 mg (2 x 62 mg)	186 mg (3 x 62 mg)	≈ 187 mg/Tag
30-40 kg	83 mg (1 x 83 mg)	166 mg (2 x 83 mg)	249 mg (3 x 83 mg)	≈ 250 mg/Tag
40-60 kg	124 mg (2 x 62 mg)	248 mg (4 x 62 mg)	372 mg (6 x 62 mg)	≈ 375 mg/Tag
≥ 60 kg	167 mg (1 x 167 mg oder 2 x 83 mg)	334 mg (2 x 167 mg oder 4 x 83 mg)	501 mg (3 x 167 mg oder 6 x 83 mg)	500 mg/Tag

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Herzerkrankungen

Wenn die Mexiletin-Dosis geändert wird oder wenn Arzneimittel, die wahrscheinlich die Erregungsleitung im Herzen beeinflussen, zusammen mit Mexiletin angewendet werden, sollten die Patienten mittels EKG engmaschig überwacht werden (insbesondere Patienten mit Erregungsleitungsanomalien) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Ältere Patienten

Die Erfahrung mit Mexiletin bei Patienten mit myotonischen Erkrankungen im Alter von ≥ 65 Jahren ist begrenzt. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Mexiletin ist bei Patienten ab 65 Jahren keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Mexiletin sollte bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Score 5-6) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Score 7-9) Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten wird empfohlen, die Dosis erst nach mindestens 2 Behandlungswochen zu erhöhen.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Mexiletin vor. Daher sollte Mexiletin in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich erachtet. Die Erfahrung mit Mexiletin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist begrenzt. Daher wird die Anwendung von Mexiletin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 6 Jahren

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. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden, möglichst nicht im Liegen. Bei Magenunverträglichkeit sollten die Kapseln während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit beim Öffnen der Kapseln oder Verabreichung des Inhalts auf anderen Wegen ist nicht erwiesen. Es werden Studien durchgeführt, um die Eignung alternativer Verabreichungsarten zu beurteilen. Bei Patienten, die keine Kapseln schlucken können, sollten Angehörige von Gesundheitsberufen nach klinischem Ermessen über eine geeignete Verabreichung entscheiden.

Gegenanzeigen

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

- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiale Arrhythmien

Mexiletin kann eine Arrhythmie hervorrufen oder eine vorbestehende - diagnostizierte oder nicht diagnostizierte - Arrhythmie verstärken (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Vor Beginn einer Behandlung mit Mexiletin sollte bei allen Patienten eine detaillierte und sorgfältige kardiale Beurteilung (EKG, 24- bis 48-Stunden Langzeit-EKG und Echokardiografie) durch einen Kardiologen durchgeführt werden, um die kardiale Verträglichkeit von Mexiletin zu bestimmen. Eine kardiale Beurteilung kurz nach Behandlungsbeginn (z. B. innerhalb von 48 Stunden) wird empfohlen.

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

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

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

Bei Herzerkrankungen, die nicht in Abschnitt 4.3 aufgeführt sind, muss der Nutzen der antimyotonischen Wirkungen von Mexiletin im Einzelfall gegen das Risiko kardialer Komplikationen abgewogen werden.

Mexiletin muss sofort abgesetzt werden, wenn eine Erregungsleitungsstörung oder eine der in Abschnitt 4.3 aufgeführten Kontraindikationen festgestellt wird.

Ein Elektrolytungleichgewicht wie Hypokaliämie, Hyperkaliämie oder Hypomagnesiämie kann die proarrhythmische Wirkung von Mexiletin verstärken. Daher sollte vor Beginn der Therapie mit Mexiletin bei jedem Patienten eine Elektrolyt-Bestimmung durchgeführt werden. Ein Elektrolyt-Ungleichgewicht muss vor der Anwendung von Mexiletin korrigiert und

während der Behandlung überwacht werden (mit einer Periodizität, die von Patient zu Patient anzupassen ist).

Erhöhte Koffeinkonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung von Mexiletin können bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen bedenklich sein. (siehe Abschnitt 4.5).

Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Unter DRESS versteht man ein Syndrom, das in seiner vollständigen Form schwere Hauteruptionen, Fieber, Lymphadenopathie, Hepatitis, hämatologische Anomalien mit Eosinophilie und atypischen Lymphozyten umfasst und auch andere Organe betreffen kann. Die Symptome treten typischerweise 1-8 Wochen nach der Exposition gegenüber dem Arzneimittel auf. Schwere systemische Manifestationen sind für eine Sterblichkeitsrate von 10 % verantwortlich. Die berichtete Inzidenz von DRESS liegt zwischen 1:1 000 und 1:10 000 behandelten Patienten.

Als mögliche Ursachen wurden mehrere Arzneimittel identifiziert, darunter Antikonvulsiva, Antibiotika und auch Mexiletin. Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Mexiletin oder sonstigen Bestandteilen dieses Arzneimittels oder gegenüber Lokalanästhetika haben ein hohes Risiko für die Entwicklung von DRESS und dürfen kein Mexiletin erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Epilepsie

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

CYP2D6-Polymorphismus

CYP2D6-Polymorphismus kann die Pharmakokinetik von Mexiletin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Eine höhere systemische Exposition wird bei Patienten erwartet, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind oder CYP2D6 hemmende Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Unabhängig vom CYP450-Polymorphismus muss vor einer Dosiserhöhung eine Zeitspanne von mindestens 7 Tagen eingehalten werden, um sicherzustellen, dass die Steady-State-Spiegel erreicht werden und dass Mexiletin von allen Patienten gut vertragen wird.

Drogenscreening

Mexiletin kann in verschiedenen Amphetamin-Screening-Assays kreuzreagieren, was zu einem falsch-positiven Urintest auf Amphetamine führen kann, wenn Mexiletin eingenommen wird.

Rauchen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antiarrhythmika, die Torsades de Pointes induzieren (Antiarrhythmika der Klassen Ia, Ic, III):

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

Andere Antiarrhythmika (Antiarrhythmika der Klassen Ib, II, IV):

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Mexiletin

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

CYP1A2- und CYP2D6-Inhibitoren

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

CYP1A2- und CYP2D6-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und einem Leberenzym-Induktor (CYP1A2-Induktor: Omeprazol; CYP2D6-Induktor: Phenytoin, Rifampicin) kann aufgrund einer erhöhten Metabolisierung in der Leber die Clearance und Eliminationsrate von Mexiletin erhöhen, was zu verringerten Plasmakonzentrationen und einer verringerten Halbwertszeit von Mexiletin führt. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Phenytoin aufgrund der erhöhten Clearance zu einem signifikanten Rückgang der Exposition gegenüber Mexiletin ($p < 0,003$), was sich in einer deutlich verringerten

Eliminationshalbwertszeit (17,2 bis 8,4 Stunden, $p < 0,02$) niederschlug. Daher sollte die Mexiletin-Dosis, je nach klinischem Ansprechen, während und nach der Behandlung mit dem Enzym-Induktor angepasst werden. Nach der oralen Anwendung von Einzel- (167 mg) und Mehrfach- (83 mg zweimal täglich über 8 Tage) Dosen von Mexiletin ist die Gesamtclearance von Mexiletin bei Rauchern aufgrund der Induktion von CYP1A2 signifikant erhöht (1,3- bis 1,7-fach), was zu einer entsprechend verringerten Eliminationshalbwertszeit und Arzneimittlexposition führt. Eventuell muss die Mexiletin-Dosis erhöht werden, wenn ein Patient während der Mexiletin-Behandlung mit dem Rauchen beginnt, und verringert werden, wenn ein Patient aufhört zu rauchen.

Wirkung von Mexiletin auf andere Arzneimittel

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

CYP1A2-Substrate

Mexiletin ist ein potenter Inhibitor von CYP1A2. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Arzneimitteln, die von CYP1A2 metabolisiert werden (wie Theophyllin, Koffein, Lidocain oder Tizanidin) mit Erhöhungen der Plasmakonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels einhergehen, was eine Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirksamkeit und/oder von Nebenwirkungen zur Folge haben kann, insbesondere wenn Mexiletin gleichzeitig mit CYP1A2-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, z. B. Theophyllin und Tizanidin, angewendet wird. Die CYP1A2-Substrat-Blutspiegel sollten überwacht werden, insbesondere wenn die Mexiletin-Dosis geändert wird. Eine entsprechende Anpassung der Dosis des CYP1A2-Substrats sollte in Betracht gezogen werden.

Koffein

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

OCT2-Substrate

Der organische Kationen-Transporter 2 (OCT2) stellt einen wichtigen Weg für die Aufnahme von kationischen Verbindungen in der Niere dar. Wechselwirkungen zwischen Mexiletin und Arzneimitteln, die von OCT2 transportiert werden (wie Metformin und Dofetilid), sind möglich. Wenn Mexiletin und andere OCT2-Substrate gleichzeitig angewendet werden sollen, sollten die OCT2-Substrat-Blutspiegel überwacht werden, insbesondere wenn die Mexiletin-Dosis geändert wird. Eine entsprechende Anpassung der Dosis des OCT2-Substrats sollte in Betracht gezogen werden.

Substrate anderer Enzyme und Transporter

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft***

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, sind Bauchschmerzen (12 %), Schlaflosigkeit (12 %) und Schwindel (8 %). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, sind DRESS und Arrhythmie (atrioventrikulärer Block, Arrhythmie, Kammerflimmern).

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 nach Systemorganklasse (SOC) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Häufigkeit tabellarisch aufgeführt, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen und entsprechend den folgenden Konventionen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen sind Daten der MYOMEX-Studie entnommen. Weniger häufige Nebenwirkungen stammen von Daten nach der Markteinführung.

Tabelle 3-14: Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Leukopenie, Thrombozytopenie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Somnolenz
	Nicht bekannt	Halluzinationen, Verwirrheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz, Parästhesie, verschwommenes Sehen, Schwindel
	Gelegentlich	Doppeltsehen, Dysgeusie
	Nicht bekannt	Krampfanfall, Sprachstörungen
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Bradykardie
	Nicht bekannt	Atrioventrikulärer Block
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hautrötung, Hypotonie
	Nicht bekannt	Kreislaufkollaps, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Lungenfibrose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen
	Häufig	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen
	Nicht bekannt	Ösophagusulzera und -perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Anormale Leberfunktion
	Sehr selten	Durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung, Lebererkrankung, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des	Häufig	Akne

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Unterhautgewebes	Sehr selten	Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Gliederschmerzen
	Nicht bekannt	Lupus-ähnliches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Asthenie, Beschwerden im Brustbereich, Unwohlsein

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbeurteilung bei Kindern und Jugendlichen wurde in der MEX-NM-301-Studie untersucht, in der 12 pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg Mexiletin erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Zwei (2) dieser Patienten berichteten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Man geht davon aus, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei Erwachsenen festgestellt wurden, auch für Kinder und Jugendliche gelten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Symptome

Todesfälle bei akuten Überdosierungen wurden bei der Einnahme von 4,4 g Mexiletinhydrochlorid berichtet, aber auch ein Überleben nach einer akuten Überdosierung mit etwa 4 g oralem Mexiletinhydrochlorid wurde berichtet. Zu den Symptomen einer Überdosierung von Mexiletin gehören neurologische Störungen (Parästhesie, Verwirrtheit, Halluzination, Krampfanfälle) und Herzerkrankungen (Sinusbradykardie, Hypotonie, Kollaps und im Extremfall Herzstillstand).

Behandlung einer Überdosierung

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich um ein der Verschreibungspflicht unterliegendes Arzneimittel [2].

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die nachfolgenden Informationen sind aus dem EPAR Anhang II von Namuscla[®] sowie dem Risikomanagement-Plan (RMP) entnommen [2; 3]. Die im RMP aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten sind in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 dargestellt.

Maßnahmen zur Risikominimierung sind:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Bevor es in den einzelnen Mitgliedstaaten zur Markteinführung von Namuscla kommt, muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen zuständigen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms abstimmen; dazu gehören unter anderem Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten sowie jegliche sonstigen Aspekte des Programms.

Zur Vermeidung und/oder Minimierung der wichtigen identifizierten Risiken von kardialer Arrhythmie bei Patienten mit dystropher Myotonie (off-label use) und verringerter Namuscla-Clearance (dadurch das Risiko von Nebenwirkungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen) muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen Namuscla auf den Markt gebracht wird, sämtliches medizinisches Fachpersonal und alle Patienten jeweils Folgendes erhalten:

- Schulungsleitfaden für Ärzte

- Patientenpass

Der Schulungsleitfaden für Ärzte, der stets vor der Verordnung von Namuscla zusammen mit der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gelesen werden sollte, sollte die folgenden wesentlichen Elemente beinhalten:

- Informationen über das Risiko von kardialen Arrhythmien bei Patienten, die Namuscla anwenden;
- Hinweise zur Identifizierung (und zum Ausschluss) von Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Arrhythmien aufgrund der Behandlung mit Namuscla;
- Gegenanzeigen von Namuscla, die die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen können;
- Vor Behandlungsbeginn sollte der Arzt bei allen Patienten eine detaillierte und sorgfältige kardiale Beurteilung durchführen, um die Herzverträglichkeit von Namuscla zu beurteilen. Eine kardiale Beurteilung wird auch kurz nach Behandlungsbeginn mit Namuscla empfohlen (z. B. innerhalb von 48 Stunden).
- Während der Behandlung mit Namuscla:
 - Bei Patienten ohne Herzanomalien wird ein regelmäßiges Elektrokardiogramm (EKG)-Monitoring empfohlen (alle 2 Jahre oder gegebenenfalls öfter).
 - Bei Patienten mit Herzanomalien und bei Patienten, die zu solchen Anomalien neigen, sollte vor und nach jeder Dosiserhöhung eine detaillierte kardiale Beurteilung einschließlich EKG durchgeführt werden. Während der Erhaltungstherapie wird eine ausführliche kardiologische Untersuchung einschließlich EKG, 24-48-Stunden-Holter-Monitoring und Echokardiographie mindestens einmal jährlich oder häufiger empfohlen, wenn dies im Rahmen einer routinemäßigen kardiologischen Beurteilung als notwendig erachtet wird.
- Namuscla muss sofort abgesetzt werden, wenn der Patient Herzanomalien entwickelt, nicht auf Namuscla anspricht oder keinen Nutzen von einer Langzeitbehandlung mit Namuscla hat.
- Die Risiken einer Verringerung der Namuscla-Clearance bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind hervorzuheben und Anleitungen, wie diese Patienten zu behandeln sind, um Leberfunktionsstörungen zu vermeiden, sind zur Verfügung zu stellen. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist eine vorsichtige Auftitration sicherzustellen (die Dosis erst nach mindestens 2 Behandlungswochen erhöhen). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Namuscla nicht angewendet werden.
- Der Arzt sollte Patienten zu Folgendem beraten:

- Das Risiko von kardialen Arrhythmien (über Symptome von kardialen Arrhythmien informieren, Patienten darauf hinweisen, sofort einen Arzt oder eine Notfallambulanz aufzusuchen, wenn bei ihnen eines dieser Symptome auftritt);
- Das Risiko einer verringerten Namuscla-Clearance bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (Patienten darauf hinweisen, ihren Arzt zu informieren, wenn sie eine Leberfunktionsstörung haben);
- Meldung von Nebenwirkungen bei Patienten, die Namuscla anwenden.

Der Patientenpass (Brieftaschenformat), durch den verordnenden Facharzt auszuhändigen und zusammen mit der Packungsbeilage zu lesen, muss die folgenden wichtigsten Informationen enthalten:

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

Tabelle 3-15: Beschreibung routinemäßiger Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwere Hautreaktionen (SCARs)	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.3 und 4.8. <u>Gebrauchsinformation</u> • Abschnitt 2 und 4. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	- Gegenanzeige bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Mexiletin oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika ist in Abschnitt 4.3 enthalten. <i>Gebrauchsinformation</i> - Warnhinweis, Mexiletin nicht einzunehmen, wenn der Patient eine Allergie/Überempfindlichkeit gegen Mexiletin oder Lokalanästhetika in der Vorgeschichte hat, ist in Abschnitt 2 enthalten. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</u> - Keine
Kardiale Arrhythmie	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> - Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8. <i>Gebrauchsinformation</i> - Abschnitt 2 und 4. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i> - Gegenanzeige bei Patienten mit ventrikulärer Tachyarrhythmie, totalem atrioventrikulärem Block (AV-Block III. Grades) oder jedem AV-Block, der sich zu einem totalen AV-Block entwickeln könnte (AV-Block I. Grades mit deutlich verlängertem PR-Intervall (≥ 240 ms) und/oder verbreitertem QRS-Komplex (≥ 120 ms), AV-Block II. Grades, Schenkelblock, bifaszikulärer und trifaszikulärer Block), Myokardinfarkt oder anormale Q-Zacken, symptomatische koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz mit Auswurfvolumen im mittleren (40-49 %) und verringerten (< 40 %) Bereich, atriale Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern oder -flattern, Si-nusknoten-Dysfunktion (einschließlich Sinusfrequenz < 50 Schläge pro Minute) und gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren, ist in Abschnitt 4.3 enthalten. - Der Hinweis, dass Mexiletin eine Arrhythmie hervorrufen oder eine vorbestehende - diagnostizierte oder nicht diagnostizierte - Arrhythmie verstärken kann, ist in Abschnitt 4.4 enthalten. - Warnhinweis, dass Mexiletin eine Arrhythmie hervorrufen oder eine vorbestehende Arrhythmie verstärken kann, daher sollte vor und während der Behandlung mit Mexiletin eine kardiale Beurteilung und Überwachung durchgeführt werden, sowie Warnhinweis, dass die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin mit Antiarrhythmika, die Torsades de Pointes induzieren (wie Klasse III [Amiodaron, Ibutilid, Sotalol], Klasse Ia [Disopyramid, Procainamid, Chinidin] und Klasse Ic [Flecainid, Propafenon, Moricizin]) das Risiko von potenziell tödlichen Torsades de Pointes erhöht, ist in Abschnitt 4.5 erwähnt. - Darüber hinaus ist das erhöhte Risiko kardialer Arrhythmien bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Antiarrhythmika und CYP1A2- & CYP2D6-Inhibitoren in Abschnitt 4.5 enthalten. <i>Gebrauchsinformation</i> - Warnhinweis, Mexiletin nicht einzunehmen, wenn der Patient Herzerkrankungen hat, insbesondere Herzrhythmusstörungen, Anweisung, den Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn der Patient

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich eingenommen hat oder möglicherweise einnehmen wird, und wenn angewendet, muss dies unter kardialer Überwachung erfolgen, ist in Abschnitt 2 enthalten. • Warnhinweis, sofort einen Arzt oder die nächste Notaufnahme aufzusuchen bei Arrhythmie (atrioventrikulärer Block, Tachykardie, Kammerflimmern) ist in Abschnitt 4 enthalten. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</u> • Keine
Toxizitätsrisiko für CYP 1A2- Substrate mit engem therapeutischem Fenster wie Theophyllin, Koffein oder Tizanidin	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.5. <i>Gebrauchsinformation</i> • Abschnitt 2. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i> • Anweisung, dass Patienten bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln sorgfältig überwacht werden sollten, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (Abschnitt 4.5). <i>Gebrauchsinformation</i> • Anweisung, den Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn der Patient andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich eingenommen hat oder möglicherweise einnehmen wird, ist in Abschnitt 2 enthalten. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</u> • Keine
Risiko einer verringerten Clearance von Mexiletin und damit verbundenem Risiko von Nebenwirkungen von Mexiletin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.2 und 4.8. <i>Gebrauchsinformation</i> • Abschnitt 2. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i> • Warnhinweis, dass Mexiletin bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Score 5-6) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Score 7-9) Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden sollte. Bei diesen Patienten wird empfohlen, die Dosis erst nach mindestens 2 Behandlungswochen zu erhöhen. Mexiletin sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden, ist in Abschnitt 4.2 enthalten. <i>Gebrauchsinformation</i> • Vor der Einnahme von Mexiletin wird dem Patienten geraten, mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen, wenn der Patient Leberprobleme hat, ist in Abschnitt 2 enthalten. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</u>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	Keine
Erhöhte Häufigkeit von Anfallsereignissen bei Patienten mit Epilepsie	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> - Abschnitt 4.4 und 4.8. <i>Gebrauchsinformation</i> - Abschnitt 2. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i> - Vorsichtshinweis, dass Mexiletin die Häufigkeit von Krampfanfällen bei Patienten mit Epilepsie erhöhen kann, ist in Abschnitt 4.4 enthalten. <i>Gebrauchsinformation</i> - Vorsichtshinweis zur Überwachung von Patienten mit Epilepsie während der Behandlung mit Mexiletin ist in Abschnitt 2 enthalten. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</u> - Keine
Off-Label-Anwendung bei DM1- und DM2-Patienten	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> - Abschnitt 4.1. <i>Gebrauchsinformation</i> - Abschnitt 1. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i> - Information zur Indikation von Mexiletin für die symptomatische Behandlung der Myotonie bei Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen ist in Abschnitt 4.1 und in der Gebrauchsinformation Abschnitt 1 enthalten. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</u> - Keine
Langzeitanwendung bei erwachsenen Patienten mit myotonischen Erkrankungen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> - Abschnitt 4.2. <i>Gebrauchsinformation</i> - Nicht zutreffend. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i> - SmPC und Gebrauchsinformation werden aktualisiert, sobald Informationen zur Langzeitanwendung bei Patienten mit myotonischen Erkrankungen verfügbar sind. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</u> - Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Auswirkungen auf die Fertilität und Anwendung in der Schwangerschaft	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.6. <i>Gebrauchsinformation</i> • Abschnitt 2. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i> • Information, dass aus Vorsichtsgründen eine Anwendung von Namuscla während der Schwangerschaft vermieden werden soll, da keine bzw. nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mexiletin bei Schwangeren vorliegen, ist in Abschnitt 4.6 enthalten. • Außerdem ist die Information, dass die Wirkungen von Mexiletin auf die Fertilität bei Menschen nicht untersucht wurden, in Abschnitt 4.6 enthalten. <i>Gebrauchsinformation</i> • Anweisung, den Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn die Patientin glaubt, schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft plant, während sie Mexiletin einnimmt, ist in Abschnitt 2 enthalten. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</u> • Keine
Sicherheit bei älteren Patienten	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.2. <i>Gebrauchsinformation</i> • Nicht zutreffend. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i> • Information, dass die Erfahrung mit Mexiletin bei Patienten mit myotonischen Erkrankungen im Alter von ≥ 65 Jahren begrenzt ist, ist in Abschnitt 4.2 enthalten. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</u> • Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.2. <i>Gebrauchsinformation</i> • Nicht zutreffend. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i> • Information, dass die Erfahrung mit Mexiletin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung begrenzt ist und die Anwendung von Mexiletin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen wird, ist in

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	Abschnitt 4.2 enthalten. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus: Keine
Langzeitsicherheit in der pädiatrischen Population	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i> - Abschnitt 4.2 und 4.8. <i>Gebrauchsinformation</i> - Abschnitt 2 <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u> <i>SmPC</i> - Dosierungsempfehlungen für die pädiatrische Population (im Alter von 6 bis < 18 Jahren) sind in Abschnitt 4.2 basierend auf dem Körpergewicht aufgeführt. - Information, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Mexiletin bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren bisher noch nicht erwiesen ist, ist in Abschnitt 4.2 enthalten. - Abschnitt 4.8 enthält Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren). <i>Gebrauchsinformation</i> - Warnhinweis, dass Namuscla bei Kindern unter 6 Jahren oder mit einem Gewicht von unter 20 kg nicht angewendet werden sollte, ist in Abschnitt 2 enthalten. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus: - Keine
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Tabelle 3-16: Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere Hautreaktionen (SCARs)	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i> - Abschnitt 4.3 und 4.8. <i>Gebrauchsinformation</i> - Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Keine.	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u> - Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> - PASS - LUP/MEX/2018/001; Abschlussbericht der Studie fällig: Juli 2026
Kardiale Arrhythmie	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i>	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	• Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5 und 4.8. <i>Gebrauchsinformation</i> • Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Schulungsleitfaden für Ärzte • Patientenpass	• Gezielter Nachverfolgungsfragebogen zur Überwachung und weiteren Charakterisierung des Risikos kardialer Arrhythmien. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> • PASS - LUP/MEX/2018/001; Abschlussbericht der Studie fällig: Juli 2026
Toxizitätsrisiko für CYP 1A2- Substrate mit engem therapeutischem Fenster wie Theophyllin, Koffein oder Tizanidin	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.5. <i>Gebrauchsinformation</i> • Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> • Keine
Risiko einer verringerten Clearance von Mexiletin und damit verbundenem Risiko von Nebenwirkungen von Mexiletin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.2 und 4.8. <i>Gebrauchsinformation</i> • Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Schulungsleitfaden für Ärzte	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> • PASS - LUP/MEX/2018/001; Abschlussbericht der Studie fällig: Juli 2026
Erhöhte Häufigkeit von Anfallsereignissen bei Patienten mit Epilepsie	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.4 und 4.8. <i>Gebrauchsinformation</i> • Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> • PASS - LUP/MEX/2018/001; Abschlussbericht der Studie fällig: Juli 2026
Off-Label-Anwendung bei DM1- und DM2-Patienten	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.1. <i>Gebrauchsinformation</i>	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u> • Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	• Abschnitt 1. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine	<u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> • Keine
Langzeitanwendung bei erwachsenen Patienten mit myotonischen Erkrankungen	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i> • Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> • PASS - LUP/MEX/2018/001; Abschlussbericht der Studie fällig: Juli 2026
Auswirkungen auf die Fertilität und Anwendung in der Schwangerschaft	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.6. <i>Gebrauchsinformation</i> • Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> • Keine
Sicherheit bei älteren Patienten	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.2 <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> • PASS - LUP/MEX/2018/001; Abschlussbericht der Studie fällig: Juli 2026
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.2 <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> • PASS - LUP/MEX/2018/001; Abschlussbericht der Studie fällig: Juli 2026
Langzeitsicherheit in der	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur</u>	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-</u>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
pädiatrischen Population	<u>Risikominimierung:</u> <i>SmPC</i> • Abschnitt 4.2 und 4.8. <i>Gebrauchsinformation</i> • Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine	<u>Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u> • Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> • Keine
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden der SmPC sowie dem RMP zu Mexiletin (Namuscla®) entnommen [1; 3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicine Agency (EMA) 2026. Namuscla (Mexiletin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).
2. European Medicine Agency (EMA) 2026. Namuscla (Mexiletin): EPAR - Anhang II (DE).
3. European Medicine Agency (EMA) 2026. Namuscla (Mexiletin): EPAR - Risk management plan.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
---	Keine besonderen ärztlichen Leistungen erforderlich.	---	---

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben basieren auf der SmPC mit dem Stand Juni 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Laut der aktuellen SmPC von Mexiletin (Stand: 2026) bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version des 2. Quartals 2026 verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Laut der aktuellen SmPC von Mexiletin (Stand: 2026) bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicine Agency (EMA) 2026. Namuscla (Mexiletin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).
2. Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für Ärzte und Psychotherapeuten 2026. EBM-Katalog (Stand 2. Quartal 2026) [Online]. Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Da Mexiletin vor dem 1. Januar 2025 in Deutschland eingeführt wurde, sind die Anforderungen des SGB V § 35a Absatz 3 Satz 5 bezüglich der Angabe der Anzahl der Teilnehmer an deutschen Studienzentren für das zu bewertende Arzneimittel in dem entsprechenden Anwendungsbereich nicht anwendbar. Aus diesem Grund werden keine Angaben bereitgestellt.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend								
Gesamt								
In Prozent (%)								
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.