

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mexiletin (Namuscla®)

Lupin Europe GmbH

Modul 4 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*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	25
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	30
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.2.1 Analysepopulationen.....	35
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	36
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	36
4.2.5.2.4 Statistische Methoden	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	55
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	56
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	62
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	66
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	69
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	69
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	69
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	69
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	70
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	70
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	74
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	75
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	75
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	77
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	77
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	79
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	80
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	81
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	83
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	83
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	92
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	93
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	94
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.4	Sicherheit – weitere Untersuchungen	146
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	151
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	151
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	151
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	151
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	152
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	159
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	160

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	160
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	160
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	160
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	161
4.6	Referenzliste.....	162
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		166
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		169
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		172
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		174
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		182
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		189
Anhang 4-G : Supportivanalysen.....		207

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien.....	15
Tabelle 4-2: Übersicht über die systematische Auswahl von Studien für Mexiletin	26
Tabelle 4-3: Übersicht über die MBS	40
Tabelle 4-4: Beschreibung der Schweregrade von UE nach CTCAE, Version 5.0	45
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	65
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	68
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	68
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	71
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	72
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	72
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	75
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	75
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	76
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-33: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-36: Demographische Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-37: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	93
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS – weitere Untersuchungen	95
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-42 Veränderung der Muskelsteifheit gegenüber Baseline gemessen mit VAS	97
Tabelle 4-43: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für die patientenberichtete Muskelsteifheit	98

Tabelle 4-44: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für die patientenberichtete Muskelsteifheit	99
Tabelle 4-45: Veränderung des Schmerzes gegenüber Baseline gemessen mit VAS.....	100
Tabelle 4-46: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für den patientenberichteten Schmerz	101
Tabelle 4-47: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für den patientenberichteten Schmerz....	102
Tabelle 4-48: Veränderung der Schwäche und Müdigkeit gegenüber Baseline gemessen mit VAS.....	103
Tabelle 4-49: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit	104
Tabelle 4-50: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit	105
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit FPS-R – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit FPS-R in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-53: Veränderung der Muskelsteifheit gegenüber Baseline gemessen mit FPS-R..	108
Tabelle 4-54: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für die patientenberichtete Muskelsteifheit	109
Tabelle 4-55: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für die patientenberichtete Muskelsteifheit.....	110
Tabelle 4-56: Veränderung des Schmerzes gegenüber Baseline gemessen mit FPS-R.....	111
Tabelle 4-57: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für den patientenberichteten Schmerz	112
Tabelle 4-58: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für den patientenberichteten Schmerz	113
Tabelle 4-59: Veränderung der Schwäche und Müdigkeit gegenüber Baseline gemessen mit FPS-R.....	114
Tabelle 4-60: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit	115
Tabelle 4-61: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit	116
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts MBS – weitere Untersuchungen.....	117

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MBS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-64: Veränderung des MBS-Scores gegenüber Baseline	119
Tabelle 4-65: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im MBS-Score um ≥ 1 Punkt	120
Tabelle 4-66: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im MBS-Score um ≥ 1 Punkt	120
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer – weitere Untersuchungen	122
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-69: Veränderung der Zeit für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests gemessen mittels Griff-Dynamometer gegenüber Baseline	124
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Augenschließ- und Handgriff-Myotonie – weitere Untersuchungen	126
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Augenschließ- und Handgriff-Myotonie in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	127
Tabelle 4-72: Veränderung der Zeit für die Durchführung des Augenschließ-Myotonie-Tests gegenüber Baseline	128
Tabelle 4-73: Veränderung der Zeit für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests gegenüber Baseline	130
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts TUG-Test – weitere Untersuchungen	132
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Timed-up-and-go(TUG)-Test in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-76: Veränderung der Zeit für die Durchführung des TUG-Tests gegenüber Baseline	134
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL – weitere Untersuchungen	136
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PedsQL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-79: Veränderung der PedsQL-Scores gegenüber Baseline – Selbsteinschätzung der Patienten	138
Tabelle 4-80: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung/Verschlechterung im PedsQL-Score um ≥ 15 Punkte – Selbsteinschätzung der Patienten	140
Tabelle 4-81: Veränderung der PedsQL-Scores gegenüber Baseline – Bewertung der Eltern/ Stellvertreter	142
Tabelle 4-82: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung/Verschlechterung im PedsQL-Score um ≥ 15 Punkte – Bewertung der Eltern/ Stellvertreter	144

Tabelle 4-83: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-85: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-86: Anzahl an Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-87: Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE (Grad 1) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	160
Tabelle 4-89: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Medline	167
Tabelle 4-90: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Cochrane Library	167
Tabelle 4-91: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Medline.....	168
Tabelle 4-92: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Cochrane Library.....	168
Tabelle 4-93: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT	169
Tabelle 4-94: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR.....	170
Tabelle 4-95: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS	170
Tabelle 4-96: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT.....	171
Tabelle 4-97: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR.....	171
Tabelle 4-98: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS	171
Tabelle 4-99: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossen Dokumente (RCT).....	172
Tabelle 4-100: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossen Dokumente (weitere Untersuchungen)	173
Tabelle 4-101: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT	174
Tabelle 4-102: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR	176

Tabelle 4-103: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS.....	177
Tabelle 4-104: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT	178
Tabelle 4-105: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR	180
Tabelle 4-106: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS.....	181
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MEX-NM-301 nach TREND-Statement	182
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEX-NM-301	190
Tabelle 4-109 (Anhang): Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE (Grad 1) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-110 (Anhang): Anzahl an Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT (Grad 1) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	217

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	66
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie MEX-NM-301 [14].....	90
Abbildung 4-5: Veränderung des durchschnittlichen VAS-Scores gegenüber Baseline für die patientenberichtete Muskelsteifheit.....	98
Abbildung 4-6: Veränderung des durchschnittlichen VAS-Scores gegenüber Baseline für den patientenberichteten Schmerz.....	101
Abbildung 4-7: Veränderung des durchschnittlichen VAS-Scores gegenüber Baseline für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit.....	104
Abbildung 4-8: Veränderung des durchschnittlichen FPS-R-Scores gegenüber Baseline für die patientenberichtete Muskelsteifheit	109
Abbildung 4-9: Veränderung des durchschnittlichen FPS-R-Scores gegenüber Baseline für den patientenberichteten Schmerz	112
Abbildung 4-10: Veränderung des durchschnittlichen FPS-R-Scores gegenüber Baseline für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit	115
Abbildung 4-11: Veränderung des durchschnittlichen MBS-Scores gegenüber Baseline.....	119
Abbildung 4-12: Veränderungen der durchschnittlichen Zeit (in Sekunden) für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests mittels Griff-Dynamometer	125
Abbildung 4-13: Veränderungen der durchschnittlichen Zeit (in Sekunden) für die Durchführung des Augenschließ-Myotonie-Tests	129
Abbildung 4-14: Veränderungen der durchschnittlichen Zeit (in Sekunden) für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests	131
Abbildung 4-15: Veränderungen der durchschnittlichen Zeit (in Sekunden) für die Durchführung des TUG-Tests	135
Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie MEX-NM-301.....	188
Abbildung 4-17: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die körperliche Funktionsskala (Bewertung Patient).....	207
Abbildung 4-18: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die emotionale Funktionsskala (Bewertung Patient)	208
Abbildung 4-19: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die soziale Funktionsskala (Bewertung Patient).....	208
Abbildung 4-20: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die schulische Funktionsskala (Bewertung Patient)	209

Abbildung 4-21: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für den Gesamtscore (Bewertung Patient).....	209
Abbildung 4-22: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Neuromuskuläre Erkrankung (Bewertung Patient)	210
Abbildung 4-23: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Kommunikation (Bewertung Patient).....	210
Abbildung 4-24: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Möglichkeiten der Familie (Bewertung Patient)	211
Abbildung 4-25: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für den Gesamtscore (Bewertung Patient).....	211
Abbildung 4-26: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die körperliche Funktionsskala (Bewertung Eltern/Stellvertreter)	212
Abbildung 4-27: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die emotionale Funktionsskala (Bewertung Eltern/Stellvertreter).....	212
Abbildung 4-28: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die soziale Funktionsskala (Bewertung Eltern/Stellvertreter)	213
Abbildung 4-29: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die schulische Funktionsskala (Bewertung Eltern/Stellvertreter).....	213
Abbildung 4-30: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für den Gesamtscore (Bewertung Eltern/Stellvertreter)	214
Abbildung 4-31: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Neuromuskuläre Erkrankung (Bewertung Eltern/Stellvertreter)..	214
Abbildung 4-32: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Kommunikation (Bewertung Eltern/Stellvertreter).....	215
Abbildung 4-33: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Möglichkeiten der Familie (Bewertung Eltern/Stellvertreter)	215
Abbildung 4-34: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für den Gesamtscore (Bewertung Eltern/Stellvertreter)	216

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AV	Atrioventrikular
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DM	Myotone Dystrophie
DSMB	Datenüberwachungsgremium (Data Safety Monitoring Board)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Zulassungsbehörde
FPS-R	Überarbeitete Gesichtsschmerzskala (Face Pain Scale-Revised)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
MBS	Myotonia Behavior Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Relevante Schwelle
mITT	modifizierte Intention-to-treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NDM	Nicht-dystrophe Myotonie
OCT2	Organic cation transporter 2
PDCO	Pädiatriausschuss (Paediatric Committee)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory TM

PIP	Paediatric Investigation Plan
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Drug Reaction
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TUG	Timed-up-and-go
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßigen Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen¹

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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. In Modul 4 wurden die Ergänzungen entsprechend den Vorgaben der neuen Modulvorlage umgesetzt.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Modul 4A des vorliegenden Dossiers beantwortet die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens 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 (1) S. 11 des Sozialgesetzbuchs (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 (zVT) nicht erforderlich. Im Fall von Mexiletin erfolgt die Bewertung basierend auf der nicht kontrollierten Zulassungsstudie MEX-NM-301.

Datenquellen

Der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Mexiletin wird auf Basis der Zulassungsstudie MEX-NM-301, einer Phase 3 Studie (NCT04624750), bewertet.

Zur Identifikation relevanter Studien wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine Suche in Studienregistern und auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die Studien auszuwählen, die für die Beantwortung der Fragestellung relevant sind, wurden spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese umfassen die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer. Die Kriterien zur Berücksichtigung von Studien für die Nutzenbewertung von Mexiletin sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	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	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
2	Intervention	Mexiletin nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Mexiletin muss zulassungs-konform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Da es sich bei Mexiletin um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) handelt und gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V kein Vergleich zu einer zVT erbracht werden muss, werden hier keine Einschränkungen definiert.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier
5	Studiendesign	Für RCT: Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO des G-BA
		Für weitere Untersuchungen: • Klinische Studien, • Interventionelle Studien, • Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen	Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Es wurden keine Einschränkungen vorgenommen, um auch einarmige Studien zu finden.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine chronische Erkrankung.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- bzw. TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten. Details zum Verzerrungspotential sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die für die Bewertung relevante Zulassungsstudie MEX-NM-301 wurde gemäß den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements für nicht-randomisierte Studien beschrieben. Die Studienpopulation wurde anhand demographischer Daten und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mexiletin wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) zugelassen [1]. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 des SGB V durch die Zulassung als belegt. Für die Nutzenbewertung von Mexiletin werden patientenrelevante Endpunkte aus der Zulassungsstudie MEX-NM-301 in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und

Sicherheit vorgelegt. Die Ergebnisse, die zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorgelegt werden, werden nachfolgend zusammengefasst.

Mortalität

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

Morbidität

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden der Kategorie Morbidität zugeordnet: Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit einer visuellen Analogskala (VAS), Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit einer überarbeiteten Gesichtsschmerzskala (Face Pain Scale-Revised, FPS-R), Myotonia Behavior Scale (MBS), Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer, Augenschließ- und Handgriff-Myotonie sowie Timed-up-and-go(TUG)-Test.

Patientenberichtete Myotonie-Symptome

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

Die Muskelsteifheit ist das Leitsymptom der nicht-dystrophischen Myotonie(NDM)-Patienten und führt bei einem Großteil der Betroffenen zu einer deutlichen Einschränkung der Mobilität und Alltagsbewältigung [2-4]. Darüber hinaus stellen ausgeprägte Schmerzen sowie Schwäche und Müdigkeit zentrale Beschwerden dar, die die Lebensqualität der Patienten oftmals erheblich beeinträchtigen [4; 5]. Die Symptome haben nicht nur physische, sondern auch emotionale und soziale Auswirkungen, da die pädiatrischen Patienten häufig Schwierigkeiten haben, alltägliche Aktivitäten zu bewältigen und am sozialen sowie schulischen Leben teilzunehmen [6; 7]. Eine konsequente symptomatische Behandlung ist daher von zentraler Bedeutung, um Funktionseinschränkungen zu reduzieren, Teilhabe zu ermöglichen und die langfristige Prognose zu verbessern.

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

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 zeigen, dass die Behandlung mit Mexiletin zu einer deutlichen Verbesserung der Myotonie-Symptome führt. Es wurde eine numerische

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

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

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

Eine symptomatische Verbesserung der NDM-Leitsymptome Muskelsteifheit, Schmerzen sowie Schwäche und Müdigkeit ermöglicht den pädiatrischen Patienten eine deutliche

Steigerung ihrer körperlichen Funktion und Teilnahme am Alltag. Die Studiendaten zeigen, dass die Kernsymptome der Myotonie unter der Behandlung von Mexiletin reduziert werden, was sich positiv auf die Beweglichkeit und Selbständigkeit der Kinder und Jugendlichen auswirkt. Dadurch können alltägliche Herausforderungen, wie das Treppensteigen oder das Halten von Gegenständen, leichter gemeistert werden und die Teilnahme an sozialen und schulischen Aktivitäten gefördert werden.

MBS

Die MBS ist ein wichtiges, patientenrelevantes Instrument zur Bewertung der Auswirkungen von myotonischen Erkrankungen auf die alltäglichen Aktivitäten der Patienten. Die Erhebung der MBS erfolgt, indem die Patienten eine von sechs vorgegebenen Aussagen, die den Einfluss der Muskelsteifheit auf ihr tägliches Leben am besten beschreiben [8], auswählen.

In der Studie MEX-NM-301 verbesserte sich der durchschnittliche MBS-Score unter der Behandlung von Mexiletin. Zu Tag 56 konnte eine numerische Verbesserung von -1,10 Punkten (SD: 1,370) im patientenberichteten MBS-Score gegenüber Baseline beobachtet werden. Insgesamt erreichten 60 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im MBS-Score im Verlauf der Studie. Eine klinisch relevante Verschlechterung im MBS-Score wurde lediglich für einen Patienten (10 %) beobachtet.

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

Körperliche Funktionalität

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

Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer

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

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

Augenschließ- und Handgriff-Myotonie

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

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

TUG-Test

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

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

Die geringen Verbesserungen im TUG-Test lassen sich dadurch erklären, dass die pädiatrischen Patienten bereits zu Studienbeginn niedrige Baseline-Werte aufwiesen. Im Durchschnitt benötigten die Patienten zu Baseline 7,83 Sekunden (SD: 1,952) für die Absolvierung des TUG-Tests, was unter der Grenze von ≤ 10 Sekunden liegt, ab der von einer Mobilitätseinschränkung ausgegangen wird [9]. Zu beachten ist, dass der TUG-Test ursprünglich entwickelt wurde, um die grundlegende funktionelle Mobilität von gebrechlichen älteren Menschen zu überprüfen. Die ≤ 10 -Sekunden-Grenze wurde daher nicht spezifisch für Kinder und Jugendliche validiert. Im Vergleich dazu benötigen gesunde Kinder im Durchschnitt 5,61 Sekunden (SD: 1,06) für die Durchführung des TUG-Tests [10]. Die verkürzte durchschnittliche Zeit für die Durchführung des TUG-Tests in der MEX-NM-301 Studie deutet auf eine Verbesserung der körperlichen Funktion und Mobilität hin, wobei der Spielraum für signifikante messbare Veränderungen aufgrund der bereits niedrigen Ausgangswerte begrenzt war.

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 zeigen insgesamt, dass die körperliche Funktionalität der NDM-Patienten durch die Behandlung mit Mexiletin verbessert wurde. Insbesondere verkürzte sich die Zeit, die benötigt wurde, um den Handgriff-Myotonie-Test abzuschließen, sowie die Zeit zum Öffnen einer zuvor geschlossenen Faust, was auf eine reduzierte Myotonie-

Symptomatik und verbesserte Handfunktion hinweist. Obwohl keine Verbesserung der Augenmyotonie festgestellt wurde, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Kinder und Jugendlichen durch die Behandlung in ihrer Selbstständigkeit und Lebensqualität profitieren, insbesondere bei alltäglichen Aktivitäten wie dem Greifen von Gegenständen. Diese Verbesserungen können auch die soziale und schulische Teilhabe der Kinder positiv beeinflussen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

PedsQL

Der PedsQL ist ein wissenschaftlich validiertes Instrument für die patientenberichtete Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wurde in der Version 4.0 (Generic Core Scales) zusammen mit dem neuromuskulären Modul (Version 3.0) in der Studie verwendet. Der PedsQL und das dazugehörige neuromuskuläre Modul bestehen aus spezifischen multidimensionalen Likert-Skalen, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Ansätze zur Bewertung der Lebensqualität integrieren. Der PedsQL 4.0 Generic Core Scales bewertet die letzten vier Wochen und umfasst 23 Fragen, die in eine Gesamtskala sowie vier Funktionsskalen der folgenden Domänen unterteilt werden: körperlicher Bereich, emotionaler Bereich, sozialer Bereich und schulischer Bereich. Der PedsQL 3.0 Neuromuskuläres Modul bewertet ebenfalls die letzten vier Wochen und umfasst 25 Fragen, die in eine Gesamtskala sowie drei Subskalen unterteilt werden: neuromuskuläre Erkrankung, Kommunikation und Möglichkeiten der Familie. Die Antwortmöglichkeiten bestehen aus einer Skala von 0 bis 4, wobei ein höherer Wert ein schlechteres Ergebnis darstellt. Die Items werden entgegengesetzt bewertet und linear auf einer 0 - 100-Skala transformiert, sodass ein hoher Gesamtscore auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hindeutet. Es stehen altersspezifische Fragebögen zur Verfügung. Die Bewertung der PedsQL-Fragebögen erfolgt durch die pädiatrischen Patienten selbst und wurde zusätzlich von deren Eltern bzw. Stellvertreter beantwortet.

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

Der Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul) zeigte nach Patientenbewertung eine Verbesserung von 71,78/100 Punkten zu Baseline auf 81,80/100 Punkte zu Tag 56,

während die Eltern/ Stellvertreter hier eine minimale Zunahme von 66,70/100 Punkten zu Baseline auf 67,40/100 Punkte zu Tag 56 berichteten.

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

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301, dass die Behandlung mit Mexiletin zu deutlichen Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von pädiatrischen Patienten mit NDM führt, wie die Ergebnisse des PedsQL demonstrieren. Die Ergebnisse der Befragung der Eltern/Stellvertreter unterstützen die positiven Bewertungen der pädiatrischen Patienten, auch wenn das Ausmaß der Verbesserungen in der elterlichen Beurteilung weniger ausgeprägt ist. Beide Perspektiven zeigen dennoch übereinstimmend, dass Mexiletin die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit NDM verbessert. Insbesondere für die körperliche Funktionsskala wurde die größte Verbesserung beobachtet, was darauf hindeutet, dass die Kinder und Jugendlichen unter Mexiletin eine gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erfahren. Die Tatsache, dass 50 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im Gesamtscore und 70 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung in der körperlichen Funktionsskala des PedsQL 4.0 erreichten, unterstreicht die positive Wirkung der Therapie auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten.

Sicherheit

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

Die berichteten UE stehen im Einklang mit der Fachinformation und konnten im Rahmen der Behandlung in der Regel gut kontrolliert werden [11]. Darüber hinaus waren die während der Behandlung mit Mexiletin aufgetretenen Ereignisse und deren Häufigkeit vergleichbar mit den Ergebnissen der Studien, die die symptomatische Behandlung mit Mexiletin von erwachsenen NDM-Patienten untersuchen [12]. Somit entspricht das Sicherheitsprofil von Mexiletin dem bekannten Sicherheitsprofil der erwachsenen NDM-Patienten. Insgesamt weist Mexiletin ein

günstiges Sicherheitsprofil mit ausschließlich milden und gut kontrollierbaren UE auf, wodurch die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Mexiletin als sicher eingestuft werden kann.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

Mit der vorliegenden Studie MEX-NM-301 stehen für die NDM im Kindesalter erstmals klinische Daten zur Verfügung, die konsistente symptomatische Verbesserungen in mehreren patientenrelevanten Endpunkten zeigen und damit einen Anhaltspunkt für einen klinisch therapielevanten Nutzen liefern. In der Gesamtschau aller betrachteten Aspekte, der Datenlage, der Seltenheit der Erkrankung sowie des hohen therapeutischen Bedarfs und unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Modul 4A des vorliegenden Dossiers beantwortet die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens 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.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden im folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die Studien auszuwählen, die für die Beantwortung der Fragestellung relevant sind, wurden spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese umfassen die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer. Die Kriterien zur Berücksichtigung von Studien für die Nutzenbewertung von Mexiletin sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht über die systematische Auswahl von Studien für Mexiletin

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	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	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Mexiletin nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Mexiletin muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Da es sich bei Mexiletin um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) handelt und gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V kein Vergleich zu einer zVT erbracht werden muss, werden hier keine Einschränkungen definiert.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		• Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit		Methodenpapier
5	Studiendesign	Für RCT: • Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfo des G-BA
		Für weitere Untersuchungen: • Klinische Studien, • Interventionelle Studien, • Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen	Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien ohne ausreichende Ergebnisdarstellung, systematische Reviews, Meta-Analysen	Es wurden keine Einschränkungen vorgenommen, um auch einarmige Studien zu finden.
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine chronische Erkrankung.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- bzw. TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß Verfo des G-BA
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare	

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Ergebnisse.	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere

getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE® und in der Cochrane Datenbank am 24.03.2026 durchgeführt. Die Recherche basierte auf der in Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2 definierten Fragestellung sowie den dazu gehörigen Ein- und Ausschlusskriterien. Für jede Datenbank wurde jeweils eine angepasste Suchstrategie gewählt, welche in Anhang 4-A dargestellt ist.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Es wurde eine Suche in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov (CT), EU Clinical Trials Register (EUCTR), sowie dem Clinical Trials Information System (CTIS) am 24.03.2026 durchgeführt. Über das Suchportal der European Medicines Agency (EMA) wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, gesucht; ohne dass die Suchstrategie dokumentiert wurde.

Die Dokumentation der individuellen Suchstrategien für CT, EUCTR und CTIS findet sich in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 24.03.2026 nach RCT bzw. weiteren Studien mit Mexiletin gesucht, es erfolgte hierbei keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Das Resultat der bibliografische Literaturrecherche wurde mittels der Literaturverwaltungssoftware EndNote zunächst zusammengeführt; automatisch auf Duplikate überprüft und die verbliebenen Treffer gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien zunächst auf ihre generelle Eignung (Titel und Abstract Screening) durch zwei unabhängige Personen überprüft. Die über den vorherigen Schritt eingeschlossenen Publikationen wurden im Anschluss im Volltext final ein- bzw. ausgeschlossen. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden bewertenden Personen wurden im Diskurs gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden entsprechend der Dossiervorlage zunächst übergreifend für die gesamte Studie und anschließend für jeden einzelnen Endpunkt separat untersucht.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde unter Berücksichtigung der folgenden Aspekte beurteilt:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotential der Studie wurde basierend auf der Bewertung der einzelnen Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotential wurde angenommen, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse durch die verzerrenden Aspekte wesentlich beeinflusst werden und sich ihre grundlegende Aussage auch bei deren Behebung nicht ändern würde.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde unter Beachtung folgender Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde ebenfalls als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet.

Dabei wurden die Hinweise aus den Bewertungsbögen in Anhang 4-F sowohl für die endpunktübergreifenden als auch für die endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte berücksichtigt. Die ausführlichen Analysen sind in Anhang 4-F sowie im Abschnitt 4.3.2.3 festgehalten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Studie MEX-NM-301 wurde als relevant für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mexiletin identifiziert. Das Design und die Methodik der Studie MEX-NM-301 wurden im Abschnitt 4.3.2.3.2 sowie mithilfe des TREND Statements (Items 3 bis 16) im Anhang 4-E zusammengefasst.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Analysepopulationen

In die Studie MEX-NM-301, die zur Nutzenbewertung von Mexiletin im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen wurde, wurden insgesamt 12 Personen aufgenommen. Die Aufnahme erfolgte schrittweise und sequenziell in zwei Alterskohorten:

- Kohorte 1: Sieben Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 wurden zuerst eingeschlossen. Die Rekrutierung in Kohorte 2 war abhängig davon, dass keine Sicherheitsbedenken in Kohorte 1 festgestellt wurden (basierend auf der Bewertung durch das Datenüberwachungsgremium [Data Safety Monitoring Board, DSMB]) und dass die Dosierung für die Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre durch ein Pharmakokinetik (PK)-Modell bestätigt wurde.
- Kohorte 2: Fünf Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren wurden nach der Bestätigung der Sicherheit und Dosierung eingeschlossen.

Alle Teilnehmer (100 %) haben die Studie vollständig abgeschlossen. Beide Kohorten zusammen bilden die Gesamtpopulation. Auf die Darstellung der Studienergebnisse in den einzelnen Kohorten wird an dieser Stelle verzichtet. Der G-BA fordert für Subgruppenanalysen selbst eine Mindestanzahl von 10 Patienten pro Subgruppe, um signifikante Ergebnisse sicherzustellen. Dies impliziert, dass die Ergebnisse der kleinen Kohorten in dieser Studie (7 Patienten in Kohorte 1 und 5 Patienten in Kohorte 2) keine relevanten oder belastbaren Aussagen liefern können.

Bewertungsrelevante Populationen

Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird eine modifizierte Intention-to-treat(mITT)-Population der Studie MEX-NM-301 herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mit NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Durch die gezielte Beschränkung auf Patienten mit NDM und den Ausschluss von Patienten mit myotoner Dystrophie (DM) gemäß der Zulassung wurde sichergestellt, dass eine Verzerrung der Ergebnisse innerhalb der kleinen Studienpopulation vermieden wurde.

Für die Sicherheitsanalysen wird die modifizierte Sicherheitspopulation der Studie MEX-NM-301 herangezogen. Diese umfasst ebenfalls alle Patienten mit NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ohne Patienten mit DM. Die modifizierte Sicherheitspopulation entspricht somit der mITT.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Zu Studienbeginn wurden demografische und krankheitsspezifische Merkmale der Patienten erfasst.

Demographische Patientencharakteristika:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Körpergröße
- Body Mass Index (BMI)

Krankheitsspezifische Patientencharakteristika:

- Mutation
- Handgriff-Myotonie
- Myotonie in den Beinmuskeln
- Andere Myotonie-Symptome
- Muskelsteifheit
- Schmerz
- Schwäche und Müdigkeit

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Mexiletin werden patientenrelevante Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Eine Übersicht enthält Tabelle 4-39. Die Ergebnisse werden im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Mortalität

Die Zielgröße Mortalität wird gemäß der Verfahrensordnung des G-BA sowie dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als patientenrelevant eingestuft.

In der Studie MEX-NM-301 wurde die Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen dokumentiert und analysiert [13].

Detaillierte Informationen zur Operationalisierung und Auswertung finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Morbidität

Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS

Die VAS ist ein zentraler patientenberichteter Endpunkt zur Bewertung von Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit bei Patienten mit Myotonie. Ihre Bedeutung liegt in der direkten Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der Patienten, wodurch sie eine hohe Relevanz für die Beurteilung des Behandlungserfolgs besitzt. Besonders bei chronischen Erkrankungen wie Myotonie, die stark von individuellen Symptomerfahrungen geprägt sind, ist die VAS ein unverzichtbares Instrument zur Messung der Therapieeffekte. Ihre Anwendung in klinischen Studien trägt dazu bei, die Bedürfnisse der Patienten besser zu berücksichtigen und die Wirksamkeit von Behandlungen gezielt zu bewerten [13].

Laut dem IQWiG-Methodenpapier sind patientenberichtete Endpunkte wie die VAS besonders geeignet, um die Wirksamkeit von Therapien aus Sicht der Betroffenen zu bewerten, und werden daher als patientenrelevant betrachtet. Die VAS ist ein etabliertes Instrument zur Messung der Symptomschwere und wird häufig in klinischen Studien zu myotonen Erkrankungen verwendet.

In einer Studie wurde ihre hohe Test-Retest-Zuverlässigkeit überzeugend belegt. Darüber hinaus zeigte die VAS eine starke Korrelation mit funktionellen Messinstrumenten wie dem TUG-Test, was ihre Eignung zur präzisen Messung von Steifheit klar hervorhebt. Im Vergleich zu anderen Selbstbewertungsskalen weist die VAS eine vergleichbare oder geringfügig schwächere Korrelation mit funktionellen Tests auf, was darauf schließen lässt, dass sie besonders für kurzfristige Bewertungen geeignet ist. Zudem spiegelt sie Veränderungen, die durch Steifheit nach Ruhephasen oder durch medikamentöse Behandlung (Mexiletin) hervorgerufen werden, signifikant reaktiv wider [8]. Ihre Validität wird zuletzt auch durch die direkte Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der Patienten gestützt, wodurch eine differenzierte und valide Bewertung der Symptomschwere ermöglicht wird [13]. Bereits im AMNOG-Erstverfahren für Mexiletin wurde die VAS zur Muskelsteifheit vom G-BA als ein patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [14].

Die VAS wurde in der MEX-NM-301 eingesetzt, um die Schwere der Muskelsteifheit (Myotonie-Schweregrad), Schmerzen sowie Schwäche und Müdigkeit zu erfassen. Sie ist als absolutes Maß konstruiert und besteht aus einer 100 mm langen, horizontalen Linie, deren Endpunkte „keine Steifheit“ und „schlimmstmögliche Steifheit“ darstellen. Die Patienten markieren den Grad ihrer Muskelsteifheit auf dieser Linie, wobei die Antworten auf den nächsten Millimeter (eine 100-Punkte-Skala) bewertet werden [8]. Die Konstruktion der Skalen für Schmerz sowie Schwäche und Müdigkeit sind identisch mit der für Muskelsteifheit, wobei die Endpunkte „kein [Symptom]“ und „schlimmstmögliches [Symptom]“ verwendet werden.

Diese angepasste 100-Punkte-VAS wird für Jugendliche und Kinder im Alter von ≥ 8 Jahren verwendet. Die Erhebung der VAS-Werte erfolgt zu mehreren festgelegten Zeitpunkten während der Studie [13].

Weitere Details zur Erhebungszeitpunkten und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1 beschrieben.

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

Die FPS-R ist ein patientenberichtetes Instrument zur Selbstbewertung, das speziell zur Beurteilung von Symptomen wie Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit bei jüngeren Patienten angewendet wird. Sie ist besonders für Kinder im Alter von 6 bis 8 Jahren geeignet, die möglicherweise Schwierigkeiten haben, ihre Symptome auf einer numerischen Skala wie der VAS zu bewerten. Durch kindgerechte, visuelle Darstellungen von Gesichtsausdrücken oder anderen Symbolen ermöglicht die FPS-R den Kindern, ihre Erfahrungen auf intuitive und verständliche Weise zu kommunizieren. So liegt die patientenrelevante Bedeutung der FPS-R in der Ermöglichung, die subjektive Wahrnehmung der Kinder direkt zu erfassen und die spezifischen Bedürfnisse dieser Altersgruppe in klinischen Studien zu berücksichtigen. Dadurch trägt die FPS-R dazu bei, die Wirksamkeit von Behandlungen gezielt zu messen.

Die Validität der FPS-R für die Altersgruppe der 6- bis 8-Jährigen wurde bestätigt und sie gilt als geeignetes Instrument zur Erfassung von Symptomen in dieser Population [15]. Durch ihre Anwendung werden auch jüngere Patienten aktiv in die Bewertung von Therapieeffekten einbezogen, wodurch sich die Aussagekraft klinischer Studien in pädiatrischen Patientenpopulationen erhöht. Auch der G-BA hat die FPS-R bereits mehrfach als patientenrelevanten Endpunkt bestätigt [16-18].

Die FPS-R ist eine speziell für Kinder entwickelte Alternative zur VAS und wurde in der MEX-NM-301 für Kinder im Alter von 6 bis < 8 Jahren verwendet. Sie bietet eine intuitive und kindgerechte Methode zur Bewertung von Symptomen wie Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit.

Ihre Operationalisierung erfolgte durch die Verwendung von visuell dargestellten Gesichtsausdrücken oder Symbolen, die unterschiedliche Schweregrade der Symptome repräsentieren. Die Skala umfasst sechs Gesichtsausdrücke, die von links nach rechts eine zunehmende Intensität der Symptome zeigen. Die Gesichter zeigen eine schrittweise Veränderung von einem neutralen Ausdruck (kein Schmerz) bis hin zu einem verzerrten Gesichtsausdruck (schlimmstmöglicher Schmerz). Die numerische Zuordnung der Skala erfolgt über die Werte 0, 2, 4, 6, 8 und 10: 0 steht für „kein Schmerz“ und 10 für „schlimmstmöglicher Schmerz“. Die Zwischenwerte repräsentieren eine graduelle Steigerung der Schmerzintensität. Diese Struktur ermöglicht eine standardisierte und präzise Auswertung der Symptomintensität, die sowohl in klinischen als auch in Forschungssettings eingesetzt werden kann [15].

Die FPS-R bietet eine intuitive und leicht verständliche Methode, die es den Kindern ermöglicht, ihre Symptome durch die Auswahl eines passenden Gesichts oder Symbols zu kommunizieren. Dabei wird die aktuelle Symptomwahrnehmung der Kinder direkt erfasst, ohne dass sprachliche oder numerische Barrieren eine Rolle spielen.

Weitere Details zur Erhebungszeitpunkten und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.2.2 beschrieben.

MBS

Die MBS ist ein wichtiges, patientenrelevantes Instrument zur Bewertung der Auswirkungen von myotonischen Erkrankungen auf die alltäglichen Aktivitäten der Patienten. Ihre Patientenrelevanz liegt insbesondere darin, dass sie sowohl die objektiven Symptome als auch die subjektive Wahrnehmung der Erkrankung berücksichtigt. Ein zentraler Aspekt der MBS ist die Erfassung des Schweregrads der Muskelsteifheit, die ein charakteristisches Merkmal myotonischer Erkrankungen darstellt. Diese Muskelsteifheit kann die Bewegungsfähigkeit der Patienten erheblich einschränken und alltägliche Aufgaben wie Gehen, Greifen oder andere motorische Aktivitäten erschweren.

Darüber hinaus bietet die MBS eine detaillierte Bewertung der funktionellen Einschränkungen, die durch die Myotonie verursacht werden. Sie ermöglicht es, die Auswirkungen der Erkrankung auf die Fähigkeit der Patienten, grundlegende Aktivitäten auszuführen, systematisch zu erfassen. Dies ist besonders wichtig, da diese Einschränkungen direkt mit der Lebensqualität der Betroffenen verbunden sind. Ein weiterer Vorteil der MBS ist, dass sie die subjektive Wahrnehmung der Patienten hinsichtlich ihrer Symptome einbezieht. Dadurch wird ein umfassendes Bild der Krankheitslast vermittelt, das sowohl die körperlichen als auch die emotionalen und sozialen Aspekte der Erkrankung berücksichtigt.

Zuletzt sind auch laut dem IQWiG-Methodenpapier patientenberichtete Endpunkte wie die MBS besonders geeignet, um die Wirksamkeit von Therapien aus Sicht der Betroffenen zu bewerten, und sind daher als patientenrelevant zu betrachten.

Die Zuverlässigkeit und Responsivität der MBS wurde in einer Studie belegt. Dabei ging es um die Bewertung von Beeinträchtigungen bei Patienten mit NMD. Die Test-Retest-Reliabilität der MBS wurde als ausgezeichnet bewertet. Die hohe Responsivität unterstreicht die Möglichkeit, empfindlich auf Veränderungen zu reagieren und Behandlungswirkungen präzise zu erfassen. Im Vergleich zu anderen Selbstbewertungsskalen zeigte die MBS nach Ruhephasen eine schwächere Korrelation mit dem TUG. Dies deutet darauf hin, dass sich die MBS besonders für die Bewertung langfristiger Auswirkungen eignet, da sie weniger auf kurzfristige Veränderungen fokussiert ist. Diese Eigenschaft macht die MBS zu einem validen Instrument für die langfristige Beurteilung von Beeinträchtigungen, da sie eine präzise und differenzierte Einschätzung ermöglicht [8].

Die Erhebung des MBS erfolgt, indem die Patienten eine von sechs vorgegebenen Aussagen (siehe Tabelle 4-3) auswählen, die den Einfluss der Steifheit auf ihr tägliches Leben am besten beschreiben [8]. Diese Skala bietet eine strukturierte und zugleich subjektive Methode, um die Auswirkungen von Steifheit auf die alltäglichen Aktivitäten der Patienten präzise zu bewerten.

Tabelle 4-3: Übersicht über die MBS

Score	Beschreibung
0	Keine Steifheit
1	Es besteht eine gewisse Steifigkeit, die jedoch vernachlässigt werden kann.
2	Es besteht eine gewisse Steifheit, die manchmal ignoriert werden kann, aber die täglichen Aktivitäten nicht beeinträchtigt.
3	Es besteht eine gewisse Steifheit, die bei der Ausführung bestimmter Aufgaben und Tätigkeiten ein höheres Maß an geistiger Aufmerksamkeit erfordert.
4	Es besteht eine starke Steifheit, die jede Tätigkeit und Aktivität beeinträchtigt.
5	Es besteht eine lähmende Steifheit, die ständige Bewegung erfordert, um nicht vollständig zu erstarren, was die Bewegungsfähigkeit betrifft.

Weitere Details zur Erhebungszeitpunkten und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.2.3 beschrieben.

Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer

Der Handgriff-Myotonie-Test quantifiziert die Symptome der Myotonie, die vom G-BA als patientenrelevant anerkannt wurden [19]. Dabei wird die Zeit gemessen, die benötigt wird, um die Faust nach einem erzwungenen Handgriff zu öffnen. Der Test liefert ein präzises, quantitatives Maß für die Muskelsteifheit, die als Kernsymptom der Myotonie gilt. Diese Muskelsteifheit beeinträchtigt zahlreiche alltägliche Aktivitäten, darunter das Greifen und Loslassen von Gegenständen. Die daraus resultierenden Einschränkungen wirken sich negativ auf die manuelle Geschicklichkeit und Mobilität der Betroffenen aus.

Durch die Erfassung der Auswirkungen der Myotonie auf die körperliche Funktionalität und die Belastung der Patienten stellt der Handgriff-Myotonie-Test ein unverzichtbares, patientenrelevantes Instrument dar. Er ermöglicht eine objektive Bewertung der Symptome und unterstützt die klinische Beurteilung von Therapien, die darauf abzielen, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Der Handgriff-Myotonie-Test wurde unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, um eine präzise und reproduzierbare Messung der Myotonie zu gewährleisten. Die Testumgebung war ein Raum mit kontrollierter Temperatur, und die Probanden erhielten vor der Durchführung eine definierte Ruhezeit. Für die Messung wurde ein kommerziell erhältlicher Griff-Dynamometer verwendet, der mit einem computergestützten Erfassungssystem verbunden war. Die Probanden wurden aufgefordert, mit der rechten Hand einen erzwungenen Handgriff auszuführen, wobei die maximale freiwillige Kontraktion der Hand gemessen wurde. Anschließend wurde die Zeit erfasst, die benötigt wurde, um sich von 90 % auf 5 % der maximalen Kraft zu entspannen. Diese Zeitspanne wurde mithilfe einer automatisierten

Analysesoftware bestimmt, um eine objektive und genaue Auswertung zu gewährleisten [20-22].

Weitere Details zur Erhebungszeitpunkten und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.2.4 beschrieben.

Augenschließ- und Handgriff-Myotonie

Die patientenrelevante Bedeutung des Augenschließ- und Handgriff-Myotonie-Tests liegt in der Erfassung von Symptomen und funktionellen Einschränkungen, die für Patienten mit Myotonie eine erhebliche Belastung darstellen. Diese Tests dienen sowohl der Diagnostik als auch der Bewertung von Therapieeffekten und wurden vom G-BA bereits als patientenrelevant anerkannt [19].

Aktivitäten wie das Öffnen und Schließen der Augenlider oder das Greifen werden durch die Myotonie-bedingte verzögerte Muskelentspannung nach Kontraktion beeinträchtigt und stellen für die Patienten eine erhebliche Belastung dar. Die Einschränkungen durch verstärkte Augenschließ- und Handgriff-Myotonie wirken sich direkt auf die manuelle Geschicklichkeit aus und führen zu Problemen im Alltag und Beruf. Der Augenschließ- und Handgriff-Myotonie-Test hilft, diese Einschränkungen objektiv zu erfassen und zu bewerten, wodurch die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten besser verstanden werden können.

Die Tests messen die Zeit bis zur Entspannung der Muskeln nach einer erzwungenen Kontraktion und sind frühe Anzeichen sowie Symptome einer Myotonie. Für die Bestimmung der Augenschließ-Myotonie werden die Probanden aufgefordert, ihre Augen für fünf Sekunden fest zu schließen und anschließend schnell zu öffnen. Diese Bewegung wird bei jedem Besuch fünfmal hintereinander durchgeführt, wobei die Zeit für das Öffnen der Augen mit einer Stoppuhr gemessen wird. Die Handgriff-Myotonie wird auf ähnliche Weise operationalisiert. Die Probanden werden angewiesen, für fünf Sekunden eine feste Faust zu machen und anschließend die Hand schnell zu öffnen. Auch hier werden fünf Durchgänge dieser Bewegung bei jedem Besuch durchgeführt, und die Zeit wird mit einer Stoppuhr gemessen [22].

Weitere Details zur Erhebungszeitpunkten und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.2.5 beschrieben.

TUG-Test

Der TUG-Test quantifiziert die körperliche Funktionalität und Mobilität. Er erfasst die Zeit, die eine Person benötigt, um von einem Stuhl aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen [9]. Diese Messung ist ein Indikator für die Mobilität und körperliche Funktionalität von Patienten mit NDM und somit patientenrelevant [23]. Dies wurde bereits im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Erstverfahren für Mexiletin durch den G-BA bestätigt [12].

Wissenschaftliche Studien haben den TUG-Test validiert und als zuverlässiges Instrument zur funktionalen Bewertung von Mobilitätsbeeinträchtigungen anerkannt. Ursprünglich für gebrechliche Personen entwickelt, zeichnet sich der Test durch eine hohe Inter- und Intrarater-

Reliabilität bei der Beurteilung der körperlichen Mobilität aus [9]. Darüber hinaus weist der TUG-Test eine bemerkenswerte Test-Retest-Zuverlässigkeit auf und reagiert empfindlich auf Veränderungen im Mobilitätsstatus. Seine starke Übereinstimmung mit anderen umfassenden Messinstrumenten unterstreicht zusätzlich seine Validität und Zuverlässigkeit [8].

Der Einsatzbereich des TUG-Tests ist vielfältig und umfasst eine Vielzahl von Kontexten. Eine Beschränkung auf spezifische Indikationen besteht nicht [24; 25]. Zu den Anwendungsbereichen gehören Erwachsene, ältere Menschen, Personen mit künstlichen Gelenken, Schlaganfallpatienten sowie Menschen mit Erkrankungen wie Huntington oder Multipler Sklerose [24; 25]. Ein systematisches Review bestätigte die ausgezeichnete Reliabilität des TUG-Tests für Menschen jeden Alters, unabhängig davon, ob sie an Erkrankungen leiden oder nicht. Darüber hinaus wird der Test in der klinischen Praxis weithin akzeptiert und als valides sowie zuverlässiges Instrument für unterschiedliche Patientengruppen angesehen [25].

Besonders hervorzuheben ist die Eignung des TUG-Tests für Patienten mit NMD. Die Kombination verschiedener Bewegungsabläufe, die während des Tests durchgeführt werden, ermöglicht eine präzise Erfassung der durch Myotonie bedingten Einschränkungen. Diese Eigenschaft macht den TUG-Test zu einem effektiven und validen Werkzeug für die funktionale Bewertung von Patienten mit NDM [8].

Der TUG-Test wird mit einem Stuhl mit einer Sitzhöhe von etwa 46 cm und einer Armlehnenhöhe von ca. 65 cm durchgeführt. Die Testperson trägt ihre gewohnten Schuhe und verwendet bei Bedarf ihre üblichen Gehhilfen, beispielsweise einen Gehstock oder einen Rollator. Während des Tests wird keine physische Unterstützung durch den Testleiter gewährt. Zu Beginn des Tests sitzt die Testperson mit dem Rücken an der Stuhllehne, die Arme ruhen auf den Armlehnen und die Gehhilfe ist griffbereit. Auf das Signal „Go“ steht die Testperson auf, geht in einem komfortablen und sicheren Tempo zu einer drei Meter entfernten Markierung auf dem Boden, dreht sich um, kehrt zum Stuhl zurück und setzt sich wieder hin. Um sicherzustellen, dass die Testperson mit dem Ablauf vertraut ist, wird der Test zunächst einmal durchlaufen, bevor die eigentliche Messung erfolgt. Die Zeit, die für die gesamte Bewegungsabfolge benötigt wird, wird mit einer Stoppuhr oder einer Uhr mit Sekundenanzeige gemessen und in Sekunden dokumentiert [13; 24].

Dieses standardisierte Verfahren ermöglicht eine präzise und reproduzierbare Bewertung der Mobilität. Es eignet sich besonders für die Beurteilung der Funktionalität von Patienten mit Mobilitätsbeeinträchtigungen und bietet eine verlässliche Grundlage für die Analyse der Bewegungsfähigkeiten. Der TUG-Test wurde in der MEX-NM-301-Studie nicht zur Diagnose der Mobilitätseinschränkung herangezogen, sondern diente ausschließlich zur Verlaufsbeurteilung innerhalb derselben Population.

Weitere Details zur Erhebungszeitpunkten und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.2.6 beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und dem Methodenpapier des IQWiG als zentrale, patientenrelevante Zielgröße bei der Bewertung medizinischer Interventionen anerkannt.

PedsQL

Der PedsQL ist ein wissenschaftlich validiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wird als patientenrelevant eingestuft. Er erfasst die subjektive Wahrnehmung der Lebensqualität aus Sicht der Betroffenen und berücksichtigt dabei körperliche, emotionale, soziale sowie schulische Aspekte. Durch die ganzheitliche Erfassung verschiedener Dimensionen des Alltagslebens, wie körperliche Beschwerden, emotionale Belastungen und soziale Interaktionen, ermöglicht der PedsQL eine umfassende Bewertung des Therapieerfolgs aus der Perspektive der Patienten. Besonders hervorzuheben ist, dass der PedsQL die subjektive Wahrnehmung berücksichtigt, die oft nicht durch rein klinische Parameter erfasst werden kann, und damit objektive Messgrößen sinnvoll ergänzt.

Das neuromuskuläre Modul des PedsQL ist speziell darauf ausgerichtet, die Lebensqualität von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zu erfassen und berücksichtigt dabei die spezifischen Herausforderungen dieser Patientengruppe. Es ermöglicht eine differenzierte Bewertung der körperlichen und funktionellen Einschränkungen, wie Mobilität, Muskelkraft und alltägliche Aktivitäten, sowie psychosoziale Aspekte, wie emotionale Belastungen und soziale Isolation. Durch die gezielte Erfassung dieser Dimensionen trägt das neuromuskuläre Modul dazu bei, die Auswirkungen von Erkrankungen und Therapien auf das Leben der Patienten umfassend zu bewerten.

Die Validierung des PedsQL und seines neuromuskulären Moduls wurde in einem systematischen Review zusammengefasst. Dabei wurde das PedsQL 3.0 Neuromuskuläre Modul als das am häufigsten zitierte Instrument zur Bewertung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit neuromuskulären Erkrankungen identifiziert. In verschiedenen Studien wurde sowohl eine hohe interne Konsistenz als auch eine zufriedenstellende Test-Retest-Stabilität nachgewiesen, was die Zuverlässigkeit des Instruments unterstreicht. Das Modul erfasst die physischen, sozialen und psychologischen Dimensionen der Lebensqualität präzise und bietet damit eine solide Grundlage für den Einsatz in der klinischen Praxis sowie in der Forschung. Die Ergebnisse des Reviews verdeutlichen, dass das PedsQL 3.0 Neuromuskuläre Modul eine Schlüsselrolle bei der Bewertung der Lebensqualität von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen einnimmt und die relevanten Aspekte dieser komplexen Krankheitsgruppe umfassend abdeckt [26].

Der PedsQL und das dazugehörige neuromuskuläre Modul bestehen aus spezifischen multidimensionalen Skalen, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Ansätze zur Bewertung der Lebensqualität integrieren. Der PedsQL Version 4.0 (Generic Core Scales) umfasst insgesamt 23 Fragen, die in vier Bereiche unterteilt sind: physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsfähigkeit. Die Bewertung erfolgt durch die Patienten selbst oder durch

deren Eltern bzw. Stellvertreter. Hierbei wird eine Skala von 0 bis 4 verwendet, die von „niemals“ bis „fast immer“ reicht. Um eine altersgerechte Erfassung zu gewährleisten, sind die Fragebögen spezifisch auf verschiedene Altersgruppen zugeschnitten.

Das neuromuskuläre Modul wurde speziell entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei neuromuskulären Erkrankungen zu messen. Es umfasst 25 Fragen, die in drei Dimensionen unterteilt sind: neuromuskuläre Erkrankung, Kommunikation sowie Möglichkeiten der Familie. Höhere Werte auf den Skalen weisen auf eine höhere Morbidität und Krankheitslast hin.

Weitere Details zur Erhebungszeitpunkten und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben.

Sicherheit

Das Auftreten von Nebenwirkungen wird als ein Bestandteil der therapiebedingten Morbidität angesehen und vom IQWiG gemäß § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Laut § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels nachgewiesen, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt, insbesondere in Bezug auf die Reduktion von Nebenwirkungen, vorliegt.

Für die Bewertung der Sicherheit wurden UE sowie Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) systematisch analysiert. Ein UE wurde als jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, das bei einem Patienten auftrat, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang. Dazu zählten Symptome, Krankheiten oder klinisch relevante Veränderungen von Laborwerten. Vorbestehende Erkrankungen galten nur als UE, wenn sie sich verschlechterten, und abnormale Befunde wurden nur dokumentiert, wenn sie als signifikant eingestuft wurden.

Ein TEAE wurde als ein UE definiert, das nach Verabreichung von mindestens einer Dosis des Studienmedikaments begann oder sich verschlimmerte.

Der Schweregrad eines UE wurde gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Version 5.0 klassifiziert (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Beschreibung der Schweregrade von UE nach CTCAE, Version 5.0

CTCAE-Grad	Beschreibung
Grad 1 (Mild)	Mild; asymptomatisch oder leichte Symptome, oder nur klinische oder diagnostische Beobachtungen, oder keine Intervention erforderlich.
Grad 2 (Moderat)	Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention erforderlich; Einschränkung altersgerechter instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Einkaufen von Lebensmitteln oder Kleidung, Nutzung des Telefons, Verwaltung von Geld usw.).
Grad 3 (schwerwiegend)	Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung (z. B. Baden, An- und Ausziehen, selbstständiges Essen, Nutzung der Toilette, Einnahme von Medikamenten, nicht bettlägerig).
Grad 4 (lebensbedrohlich)	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich.
Grad 5 (Tod)	Tod im Zusammenhang mit einem UE.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Ein SUE wurde wie folgt definiert: Es handelt sich um ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das bei jeder Dosierung eines Arzneimittels auftrat und eines der folgenden Kriterien erfüllte:

1. Führt zum Tod.
2. War lebensbedrohlich, wobei der Teilnehmer zum Zeitpunkt des Ereignisses einem unmittelbaren Todesrisiko ausgesetzt war (dies schließt Ereignisse aus, die in einer schwereren Form möglicherweise zum Tod geführt hätten).
3. Erforderte eine stationäre Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts.
4. Führt zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit.
5. War eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler.
6. Umfasste andere medizinisch wichtige Zustände.

Zusätzlich wurde ein SUE, das gleichzeitig eine unerwartete Arzneimittelreaktion darstellte, als Suspected Unexpected Serious Adverse Drug Reaction (SUSAR) bezeichnet. Diese Reaktionen

waren durch ihre Art oder Schwere nicht mit den verfügbaren Produktinformationen konsistent und wurden gemäß den regulatorischen Anforderungen gemeldet.

Therapieabbrüche aufgrund von UE erfolgten, wenn ein UE nach Einschätzung des Prüfarztes und/oder Sponsors einen dauerhaften Therapieabbruch notwendig machte. Die Analyse der Therapieabbrüche erfolgte durch eine deskriptive Zusammenfassung der UE, die zu einem Abbruch führten. Dabei wurden die Ereignisse nach PT und SOC kategorisiert, einschließlich ihrer Schwere und ihrer Beziehung zur Studienmedikation.

Detaillierte Informationen zur Operationalisierung und Auswertung finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.3.4.1.

4.2.5.2.4 Statistische Methoden

Stichprobengröße und Power

Die klinische Studie war offen und die Fallzahlberechnung war nicht hypothesengetrieben. Die Anzahl der Patienten wurde in Abstimmung mit dem Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee, PDCO) im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzpts (Paediatric Investigation Plan, PIP) festgelegt. Ziel war es, mindestens 5 auswertbare Patienten pro Kohorte zu gewährleisten. Da die Studie nicht hypothesengetrieben war, waren die Endpunkte, sowohl primär als auch sekundär, nicht statistisch gepowert. Diese Vorgehensweise wurde vom PDCO genehmigt und berücksichtigte die spezifischen Anforderungen der pädiatrischen Population.

Statistische Methoden

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde durch das Biostatistik- und Statistikprogrammierungsteam unter Verwendung von R Version 44.1 oder höher durchgeführt. Die deskriptive Statistik bildete die Grundlage der Auswertung.

Kontinuierliche Daten wurden anhand von Parametern wie Anzahl der Beobachtungen, arithmetischem Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Zusätzlich werden Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline als Plot graphisch dargestellt.

Kategorische Variablen wurden mit der Anzahl der Beobachtungen, absoluter Häufigkeit und Prozentsatz dargestellt.

Im Rahmen der post hoc durchgeführten Responderanalysen wurden sämtliche klinisch relevanten Veränderungen, definiert als eine Überschreitung der MID von 15 % der Skalenspannweite, über den Verlauf der Studie hinweg erfasst.

Umgang mit fehlenden Daten

Fehlende Daten wurden als fehlend behandelt, ohne dass eine Imputation vorgenommen wurde. Eine Ausnahme bilden die Responderanalysen der Fragebögen, bei denen fehlende Werte als Non-Responder ausgewertet wurden.

Bei der Berechnung von Skalenwerten, wie beispielsweise bei dem PedsQL, wurde berücksichtigt, ob mehr als 50 % der Items fehlten. In solchen Fällen wurde der Skalenwert nicht berechnet, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhalten.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da lediglich eine geeignete Studie zur Beurteilung des Zusatznutzens von Mexiletin verfügbar ist, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für die Studie MEX-NM-301 wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es gab keine präspezifizierten Sensitivitätsanalysen und das Studiendesign mit geringer Patientenzahl lässt keine geeigneten Sensitivitätsanalysen zu.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studie MEX-NM-301 wurden aufgrund des Studiendesigns und der begrenzten Teilnehmerzahl keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Es handelt sich um eine einarmige Studie mit insgesamt 10 Patienten in der bewertungsrelevanten mITT. Angesichts der kleinen Studienpopulation sind Subgruppenanalysen gemäß den Vorgaben des G-BA nicht darstellbar, da der G-BA für Subgruppenanalysen eine Mindestanzahl von 10 Patienten pro Subgruppe fordert, um statistisch signifikante Ergebnisse sicherzustellen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf.

adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MEX-NDM-301	nein	ja	laufend	<u>Screening-Phase:</u> 4 Wochen <u>Behandlungsphase:</u> Cross-over-Design: Jeweils 12 Wochen Behandlung mit 7-9 Tage Washout-Phase zwischen den Studienphasen	Mexiletin mit verzögerter Freisetzung (PR), Mexiletin mit sofortiger Freisetzung (IR)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wird mit Stand 24.03.2026 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MEX-NDM-301	A8 - Studienstatus

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

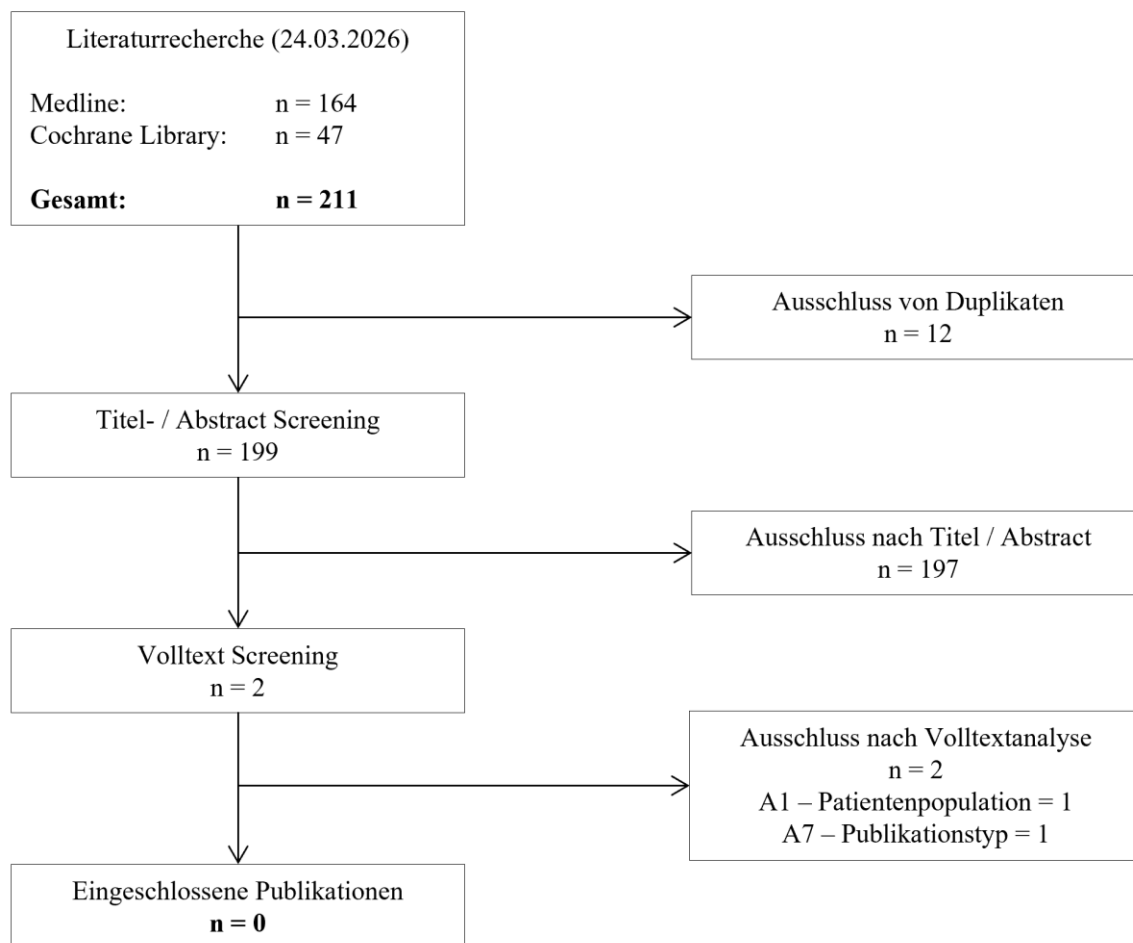


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden insgesamt 211 Treffer bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Nach Ausschluss von 12 Duplikaten wurden 199 Treffer unabhängig von 2 Reviewern untersucht und Anhand von Titel- und Abstract gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien bewertet. Es wurden 2 Publikationen im Volltext bewertet und gemäß Kriterium A1 – Patientenpopulation ($n = 1$) bzw. A7 – Publikationstyp ($n = 1$) ausgeschlossen. Es konnte keine Publikation zu randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Indikationserweiterung identifiziert werden. Die im Volltext ausgeschlossen Publikationen sind in Anhang 4-C dokumentiert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 24.03.2026 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmens, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 24.03.2026 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

¹⁶ unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MEX-NM-301	ja	ja	abgeschlossen	<u>Screening-Phase:</u> Tag -30 bis Tag -1 <u>Behandlungsphase:</u> ~56 Tage (8 Wochen) <u>Dosis-Titrationsphase:</u> Tag 1 bis Tag 28 (4 Wochen) <u>Erhaltungsphase:</u> Tag 29 bis Tag 56 (4 Wochen) Datenschnitt: 13.06.2024	Kohorte 1 (Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren); N = 5 Kohorte 2: Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren; N = 5
MEX-NM-303	nein	ja	laufend	Extensionsstudie der MEX-NM-301 Studie <u>Studiendauer:</u> 24 Monate	Mexiletin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wird mit Stand 24.03.2026 abgebildet.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MEX-NM-303	A8 - Studienstatus

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

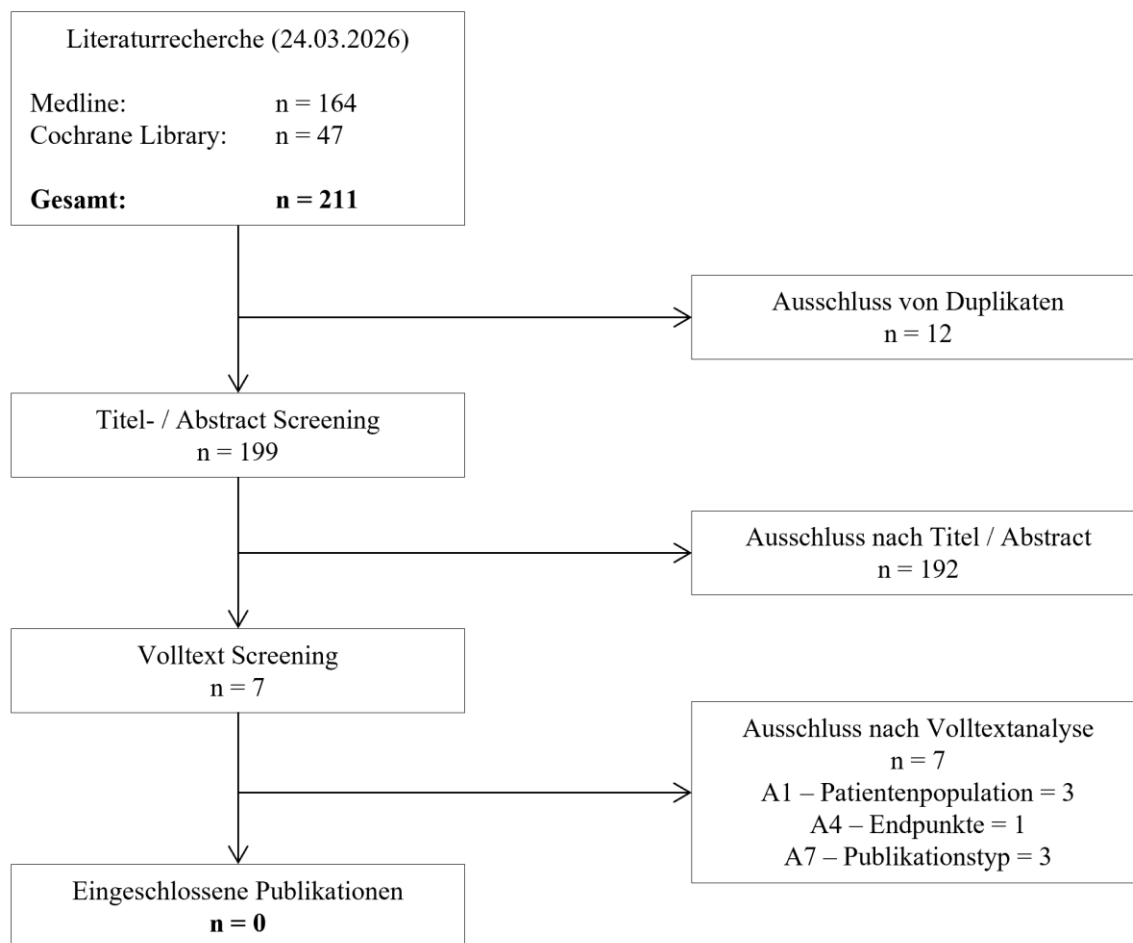


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden insgesamt 211 Treffer bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Nach Ausschluss von 12 Duplikaten wurden 199 Treffer unabhängig von 2 Reviewern untersucht und anhand von Titel- und Abstract gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien bewertet. Es wurden 7 Publikationen im Volltext bewertet und gemäß Kriterium A1 – Patientenpopulation ($n = 3$), A4 – Endpunkte ($n = 1$) und A7 – Publikationstyp ($n = 3$) ausgeschlossen. Es konnte keine Publikation zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Indikationserweiterung identifiziert werden. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C dokumentiert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-29) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MEX-NM-301	- CT: NCT04624750 [27] - EUCTR: 2019-003757-28 [28; 29]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 24.03.2026 durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 24.03.2026 durchgeführt.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-33: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
MEX-NM-301	ja	ja	nein	ja [30]	ja [27-29]	ja [31]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MEX-NM-301	Offene, einarmige, Phase 3 Studie	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 ^a	Intervention: Mexiletin Kohorte 1 (Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren); N = 5 Kohorte 2: Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren; N = 5	<u>Screening-Phase:</u> Tag -30 bis Tag -1 <u>Behandlungsphase:</u> ~56 Tage (8 Wochen) <u>Dosis-Titrationsphase:</u> Tag 1 bis Tag 28 (4 Wochen) <u>Erhaltungsphase:</u> Tag 29 bis Tag 56 (4 Wochen) Datenschnitt: 24.09.2024	Die Studie wurde an 2 Standorten in der Europäischen Union (Frankreich) durchgeführt.	- Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS - Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit FPS-R - MBS - Handgriff-Myotonie-Test Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer - Augenschließ- und Handgriff-Myotonie - TUG-Test - PedsQL - UE - SUE - Therapieabbrüche aufgrund von UE
a: Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation gemäß der Fachinformation von Mexiletin auf Patienten mit NDM zugeschnitten. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mexiletin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MEX-NM-301	<u>Darreichungsform:</u> Hartgelatinekapseln in den Stärken 62 mg, 83 mg und 167 mg; die Kapseln können geöffnet und mit Nahrung oder Flüssigkeit gemischt werden, falls das Schlucken nicht möglich ist. <u>Dosierung:</u> Die Dosierung erfolgt nach Körpergewicht: - 20 – 30 kg: Woche 1 – 2: 62 mg, Woche 3 – 4: 124 mg, ab Woche 5: 186 mg (jeweils 1 – 3 x 62 mg Kapseln) - 30 – 40 kg: Woche 1 – 2: 83 mg, Woche 3–4: 166 mg, ab Woche 5: 249 mg (jeweils 1 – 3 x 83 mg Kapseln) - 40 – 60 kg: Woche 1 – 2: 124 mg, Woche 3 – 4: 248 mg, ab Woche 5: 372 mg (jeweils 2 – 6 x 62 mg Kapseln) - ≥ 60 kg: Woche 1 – 2: 167 mg, Woche 3 – 4: 333 mg, ab Woche 5: 500 mg (jeweils 1 – 3 x 167 mg Kapseln). <u>Behandlungsschema:</u> Die Behandlung beginnt mit 1 Kapsel täglich (morgens) für 2 Wochen. Ab Woche 3 wird die Dosis auf 2 Kapseln täglich (morgens und abends) erhöht, ab Woche 5 auf 3 Kapseln täglich (morgens, mittags, abends). Die Erhaltungsdosis entspricht der Dosis ab Woche 5. Einnahme vorzugsweise zu den Mahlzeiten. <u>Dosiseskalation:</u> Beginn mit 1 Kapsel täglich (morgens) für 2 Wochen, dann Steigerung auf 2 Kapseln täglich (morgens und abends) ab Woche 3 und 3 Kapseln täglich (morgens, mittags, abends) ab Woche 5. Einnahme vorzugsweise zu den Mahlzeiten. <u>Abbruchregeln:</u> Die Behandlung wird bei ventrikulären Tachyarrhythmien, komplettem Herzblock oder Herzblock mit Progressionsrisiko, QT-	Bestimmte Begleitmedikationen waren verboten, darunter Arzneimittel, die Torsades de Pointes induzieren, Cytochrom P450 (CYP) CYP1A2- und CYP2D6-Inhibitoren/-Induktoren, CYP1A2-Substrate, Organic cation transporter 2(OCT2)-Substrate sowie Medikamente mit engem therapeutischem Fenster wie Digoxin, Lithium, Phenytoin, Theophyllin oder Warfarin. Andere Antiarrhythmika (Klasse Ib, II, IV) durften nur in Ausnahmefällen verwendet werden.

Studie	Mexiletin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	Intervall ≥ 450 ms, Myokardinfarkt (akut oder in der Vergangenheit) oder abnormale Q-Wellen, symptomatische koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion < 50 %, Vorhof-Tachyarrhythmie, -flimmern oder -flattern, Sinusknotendysfunktion (einschließlich einer Sinusfrequenz < 50 bpm) sofort abgebrochen. <u>Dosisanpassung:</u> Bei Nebenwirkungen kann die Dosis reduziert oder die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Entscheidungen hierzu basieren auf der Beurteilung des Prüfarztes.	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-36: Demographische Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MEX-NM-301 mITT	Behandlungsarm
	Mexiletin N = 10
Demographische Charakteristika zu Baseline	
Geschlecht	
Weiblich	6 (60)
Männlich	4 (40)
Alter (Jahre)	
n	10
Mittelwert	10,70
SD	3,02
Median	11,00
Minimum	6,00
Maximum	15,00
Gewicht (kg)	
n	10
Mittelwert	41,31
SD	17,23
Median	38,70
Minimum	21,00
Maximum	68,00

MEX-NM-301 mITT	Behandlungsarm
	Mexiletin N = 10
Demographische Charakteristika zu Baseline	
Körpergröße (cm)	
n	10
Mittelwert	142,96
SD	22,13
Median	141,50
Minimum	113,00
Maximum	171,00
Body Mass Index (kg/m²)	
n	10
Mittelwert	19,16
SD	2,72
Median	18,20
Minimum	16,20
Maximum	23,30
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Tabelle 4-37: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MEX-NM-301 mITT	Behandlungsarm
	Mexiletin N = 10
Krankheitsmerkmale zu Baseline	
Mutation	
Chloridkanal (Myotonia congenita)	8 (80)
Natriumkanal (Paramyotonia congenita)	2 (20)
Handgriff-Myotonie	
Ja	8 (80)
Nein	2 (20)
Myotonie in den Beinmuskeln	
Ja	10 (100)
Nein	0 (0)
Andere Myotonic-Symptome	

MEX-NM-301 mITT	Behandlungsarm
	Mexiletin N = 10
Krankheitsmerkmale zu Baseline	
Ja	7 (70)
Nein	3 (30)
Muskelsteifheit, berichtet über VAS (mm)	
n	8
Mittelwert	70,38
SD	24,34
Median	75,00
Minimum	20,00
Maximum	100,00
Muskelsteifheit, berichtet über FPS-R (Score)	
n	2
Mittelwert	5,00
SD	1,41
Median	5,00
Minimum	4,00
Maximum	6,00
Schmerz, berichtet über VAS (mm)	
n	8
Mittelwert	10,12
SD	8,24
Median	11,00
Minimum	0,00
Maximum	25,00
Schmerz, berichtet über FPS-R (Score)	
n	2
Mittelwert	4,00
SD	0,00
Median	4,00
Minimum	4,00
Maximum	4,00
Schwäche und Müdigkeit, berichtet über VAS (mm):	
n	8
Mittelwert	40,62
SD	20,63
Median	40,50
Minimum	12,00
Maximum	80,00

MEX-NM-301 mITT	Behandlungsarm
	Mexiletin N = 10
Krankheitsmerkmale zu Baseline	
Schwäche und Müdigkeit, berichtet über FPS-R (Score)	
n	2
Mittelwert	4,00
SD	2,83
Median	4,00
Minimum	2,00
Maximum	6,00
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Zur Beantwortung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) liegt eine nicht-vergleichende Studie vor: Studie MEX-NM-301.

Studiendesign Studie MEX-NM-301

Die vorliegende Studie MEX-NM-301 (PIP-Studie 4) war eine offene, multizentrische, einarmige, interventionelle Studie, die darauf abzielte, die Sicherheit, PK im Steady-State und Wirksamkeit von Mexiletin zur Behandlung von Myotonie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren zu evaluieren. Das Studiendesign umfasste eine Screening-Phase von maximal 30 Tagen, eine Dosis-Titrationsphase von 4 Wochen sowie eine Erhaltungsphase von weiteren 4 Wochen. Nach Abschluss der Studie wurde den Patienten eine Teilnahme an der klinischen Follow-up-Studie MEX-NM-303 angeboten.

Die Patienten wurden schrittweise in zwei Alterskohorten eingeschlossen: Zunächst wurden Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Kohorte 1) aufgenommen. Nach einer

Sicherheitsbewertung durch das DSMB begann der Einschluss von Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Kohorte 2).

Während der Dosis-Titrationsphase erhielten die Patienten Mexiletin in einer altersgerechten Anfangsdosis, die basierend auf dem Körpergewicht und der Verträglichkeit alle 14 Tage bis zu einer maximalen Frequenz von dreimal täglich erhöht wurde. In der anschließenden Erhaltungsphase wurde die bestverträgliche Dosis für weitere 4 Wochen beibehalten. Die gesamte Behandlungsdauer für jeden Patienten betrug etwa 8 Wochen, während die Gesamtstudiendauer etwa 22 Monate umfasste.

Das Studiendesign beinhaltet sechs bis sieben Klinikbesuche, darunter eine Screening-Visite (Tag -30 bis Tag -1), eine Baseline-Visite (Tag 0), sowie weitere Visiten an den Tagen 14, 28, 42 und 56. Eine Safety-follow-up Visite wurde 7 Tage nach der letzten Dosis durchgeführt, sofern die Patienten nicht in die Folgestudie MEX-NM-303 übergangen. Sicherheitsbewertungen und die Erfassung von UE erfolgten durchgehend, beginnend nach der Einwilligungserklärung bis zur End-of-Treatment-Visite.

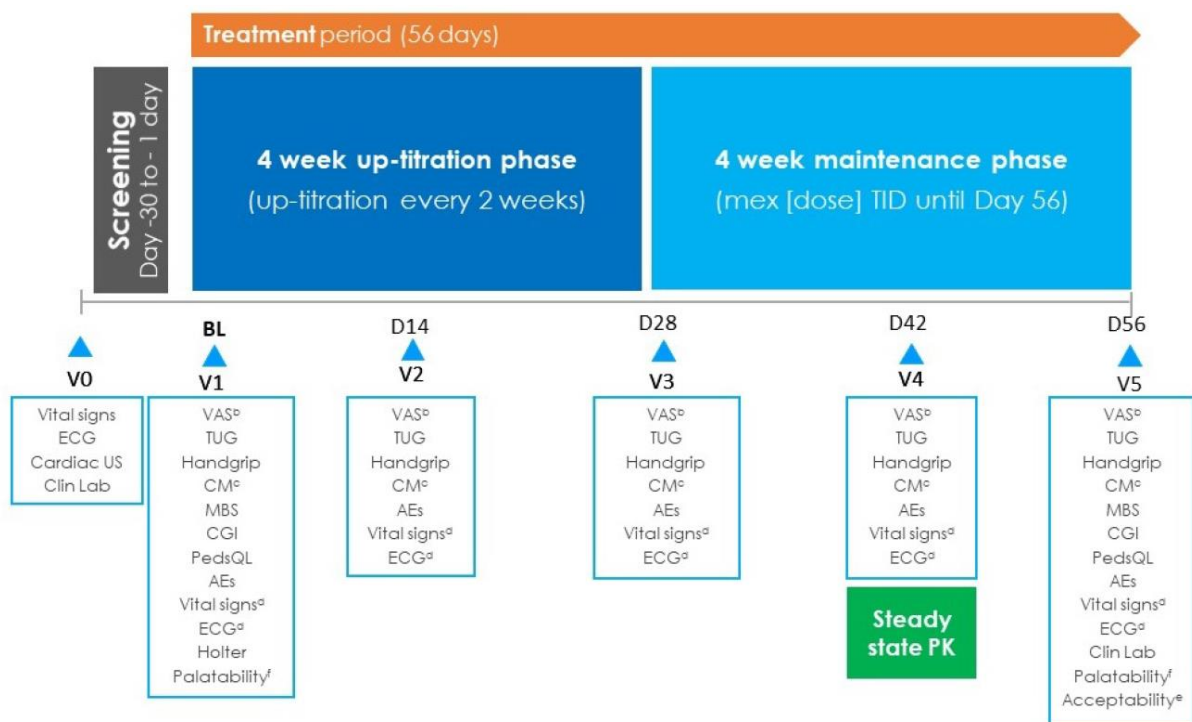


Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie MEX-NM-301 [13]

Das Studiendesign wurde speziell an die pädiatrische Population angepasst und von dem PDCO im Rahmen des PIP genehmigt. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte wurden entsprechend den altersbedingten Fähigkeiten der Patienten modifiziert und waren mit den regulatorischen Anforderungen konform.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Studie MEX-NM-301 umfasste insgesamt 10 NDM-Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 10,70 Jahre mit einem Median von 11,00 Jahren (Min.: 6,00 Jahre; Max.: 15,00 Jahre). Das Geschlechterverhältnis zeigte, dass 60 % der Patienten weiblich und 40 % männlich waren. Das durchschnittliche Gewicht der Patienten lag bei 41,31 kg, mit einem Median von 38,70 kg. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 142,96 cm, mit einem Median von 141,50 cm. Der BMI lag im Mittel bei 19,16 kg/m², mit einem Median von 18,20 kg/m² (Tabelle 4-36).

Die Mehrheit der Patienten (80 %) wies eine Mutation im Chloridkanal auf, die mit Myotonia congenita assoziiert ist, während 20 % eine Mutation im Natriumkanal hatten, die mit Paramyotonia congenita assoziiert ist. Eine Handgriff-Myotonie war bei 80 % der Patienten vorhanden und alle Patienten über Myotonie in den Beinmuskeln. Andere Myotonie-Symptome wurden bei 70 % der Patienten festgestellt. Die Muskelsteifheit, gemessen mit der VAS, zeigte einen Durchschnittswert von 70,38 mm, mit einem Median von 75,00 mm. Gemessen mit der FPS-R betrug die Muskelsteifheit sowohl einen Durchschnittswert als auch einen Median von 5,00 Punkten. Schmerzen, die über die VAS berichtet wurden, hatten einen Durchschnittswert von 10,12 mm, mit einem Median von 11,00 mm. Über die FPS-R gemessen betrug der Schmerz einen konstanten Wert von 4,00 Punkten. Schwäche und Müdigkeit, berichtet über die VAS, hatten einen Durchschnittswert von 40,62 mm, mit einem Median von 40,50 mm und berichtet über die FPS-R-Werte betrugen im Durchschnitt 4,00 Punkte, mit einem Median von ebenfalls 4,00 Punkten (Tabelle 4-37).

Ergänzende Angaben zu den verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation entfallen, da es keine Abbrecher gab (siehe Patientenflussdiagramm in Abbildung 4-16).

Analysepopulation

In die Studie MEX-NM-301, die zur Nutzenbewertung von Mexiletin im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen wurde, wurden insgesamt 12 Personen aufgenommen. Die Aufnahme erfolgte schrittweise und sequenziell in zwei Alterskohorten:

- Kohorte 1: Sieben Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 wurden zuerst eingeschlossen. Die Rekrutierung in Kohorte 2 war abhängig davon, dass keine Sicherheitsbedenken in Kohorte 1 festgestellt wurden (basierend auf der Bewertung durch das DSMB und dass die Dosierung für die Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre durch ein PK-Modell bestätigt wurde).
- Kohorte 2: Fünf Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren wurden nach der Bestätigung der Sicherheit und Dosierung eingeschlossen.

Alle Teilnehmer (100 %) haben die Studie vollständig abgeschlossen. Beide Kohorten zusammen bilden die Gesamtpopulation. Auf die Darstellung der Studienergebnisse in den einzelnen Kohorten wird an dieser Stelle verzichtet. Der G-BA fordert für Subgruppenanalysen selbst eine Mindestanzahl von 10 Patienten pro Subgruppe, um signifikante Ergebnisse

sicherzustellen. Dies impliziert, dass die Ergebnisse der kleinen Kohorten in dieser Studie (7 Patienten in Kohorte 1 und 5 Patienten in Kohorte 2) keine relevanten oder belastbaren Aussagen liefern können.

Bewertungsrelevante Populationen

Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird eine mITT-Population der Studie MEX-NM-301 herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mit NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Durch die gezielte Beschränkung auf Patienten mit NDM und den Ausschluss von Patienten mit DM gemäß der Zulassung wurde sichergestellt, dass eine Verzerrung der Ergebnisse innerhalb der kleinen Studienpopulation vermieden wurde.

Für die Sicherheitsanalysen wird die modifizierte Sicherheitspopulation der Studie MEX-NM-301 herangezogen. Diese umfasst ebenfalls alle Patienten mit NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ohne Patienten mit DM. Die modifizierte Sicherheitspopulation entspricht somit der mITT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie MEX-NM-301 wurde in Frankreich durchgeführt. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Es finden sich keine Hinweise auf Unterschiede zwischen dem Studienort und Deutschland in dem Maße, dass sie sich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MEX-NM-301	- ^a	- ^a	nein	nein	ja	ja	hoch ^b
a: Nicht zutreffend für nicht randomisierte Studien.							
b: Generelle Einstufung aufgrund des einarmigen Studiendesigns.							
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

Im Studienbericht wurden keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden, und es konnten auch keine sonstigen Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	Endpunkt untersucht in der Studie MEX-NM-301
Mortalität	
Anzahl Todesfälle	- ^a
Morbidität	
Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS	•
Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit FPS-R	•
Myotonia Behavior Scale (MBS)	•
Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer	•

Endpunkt	Endpunkt untersucht in der Studie MEX-NM-301
Augenschließ- und Handgriff-Myotonie	•
Timed-up-and-go(TUG)-Test	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)	•
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	•
Schwerwiegende UE (SUE)	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	•
a: Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen erfasst. •: Endpunkt wurde in der Studie erhoben; -: Endpunkt wurde nicht in der Studie erhoben Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.3.2.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie MEX-NM-301 nicht als Endpunkt präspezifiziert. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen erhoben. Es traten keine Todesfälle auf.

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MEX-NM-301	Die patientenberichtete Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit wurden mithilfe einer VAS für pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren berichtet. Eine VAS ist eine Selbsteinschätzungsskala und als absolutes Maß konstruiert, mit einer 100 mm langen, geraden, horizontalen Linie, die die Endpunkte „keine Steifheit“ und „schlimmstmögliche Steifheit“ aufweist. Die Antworten der Patienten werden auf der Linie zum nächsten Millimeter (einer 100-Punkte-Skala) bewertet [8]. Analog dazu wurde die VAS zur Bewertung der Schmerzen sowie der Schwäche und Müdigkeit verwendet. Die VAS war auf gleiche Weise konstruiert wie die Skala für die Steifheit, mit einer 100 mm langen, geraden, horizontalen Linie, die die Endpunkte „kein [Symptom]“ und „schlimmstmögliches [Symptom]“ aufweist. Aussagekraft Je höher der VAS-Score ist, desto schlechter ist die Myotonie-Symptomatik. Zeitpunkte der Erhebung Dieser Endpunkt wurde zur ersten Visite (Tag 0, Baseline) und an den Tagen 14, 28, 42 und 56 (Studienende) erhoben. Analysepopulation Die Analysepopulation umfasste alle Patienten der mITT-Population im Alter von ≥ 8 Jahren. Dargestellte Analysen Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Um die Patienten zu identifizieren, die eine klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung zeigten, wurde <i>post hoc</i> eine Responderanalyse unter Verwendung einer MID mit dem Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite durchgeführt. Die MID für die VAS entspricht einer Veränderung von ≥ 15 Punkten. Für die Responderanalyse wurden alle Erhebungszeitpunkte in Betracht gezogen und alle klinisch relevanten Verbesserungen und Verschlechterungen über den Studienverlauf herangezogen. Folgende Analysen werden jeweils für die patientenberichtete Bewertung von Muskelsteifheit, Schmerzen, sowie Schwäche und Müdigkeit im Modul 4 dargestellt: • Veränderung des VAS-Scores gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im VAS-Score um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im VAS-Score um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEX-NM-301	hoch ^a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Generelle Einstufung aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb das Verzerrungspotenzial aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf Studienebene als hoch eingestuft wird. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Muskelsteifheit gemessen mit VAS

Tabelle 4-42 Veränderung der Muskelsteifheit gegenüber Baseline gemessen mit VAS

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	8
Veränderung der Muskelsteifheit gemessen mit VAS	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	70,38 (24,337)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	22,38 (25,934)
Veränderung zu Tag 14	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-29,62 (28,928)
Veränderung zu Tag 28	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-33,50 (36,536)
Veränderung zu Tag 42	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-60,50 (26,731)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-48,00 (27,407)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

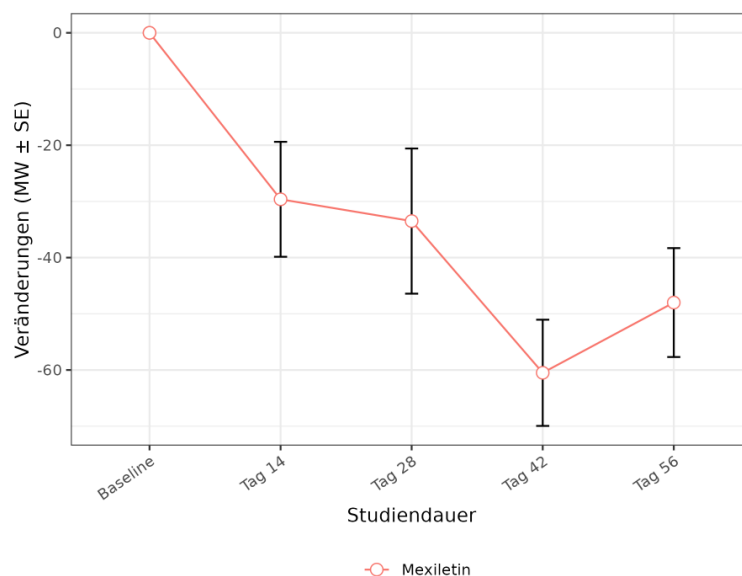


Abbildung 4-5: Veränderung des durchschnittlichen VAS-Scores gegenüber Baseline für die patientenberichtete Muskelsteifheit

In der Studie MEX-NM-301 verringerte sich die mittels VAS berichtete Muskelsteifheit zu allen Erhebungszeitpunkten unter der Behandlung von Mexiletin. Der durchschnittliche VAS-Score verringerte sich um -48,00 Punkte (SD: 27,407) zu Tag 56 gegenüber Baseline für die patientenberichtete Muskelsteifheit.

Tabelle 4-43: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für die patientenberichtete Muskelsteifheit

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	8
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im VAS-Score (≥ 15 Punkte)	
n (%)	8 (100 %)
Ja (%)	7 (88 %)
Nein (%)	1 (12 %)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Tabelle 4-44: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für die patientenberichtete Muskelsteifheit

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	8
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im VAS-Score (≥ 15 Punkte)	
n (%)	8 (100 %)
Ja (%)	1 (12 %)
Nein (%)	7 (88 %)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

In der MEX-NM-301-Studie wurde für 88 % der pädiatrischen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Muskelsteifheit, gemessen mittels VAS, unter der Behandlung mit Mexiletin beobachtet. Für einen Patienten (12 %) wurde eine klinisch relevante Verschlechterung der Muskelsteifheit über den Verlauf der Studie beobachtet.

Schmerzen gemessen mit VAS

Tabelle 4-45: Veränderung des Schmerzes gegenüber Baseline gemessen mit VAS

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	8
Veränderung des Schmerzes gemessen mit VAS	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	10,12 (8,236)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	5,88 (12,088)
Veränderung zu Tag 14	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-4,75 (8,763)
Veränderung zu Tag 28	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-4,50 (16,160)
Veränderung zu Tag 42	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-3,62 (16,035)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-4,25 (14,636)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

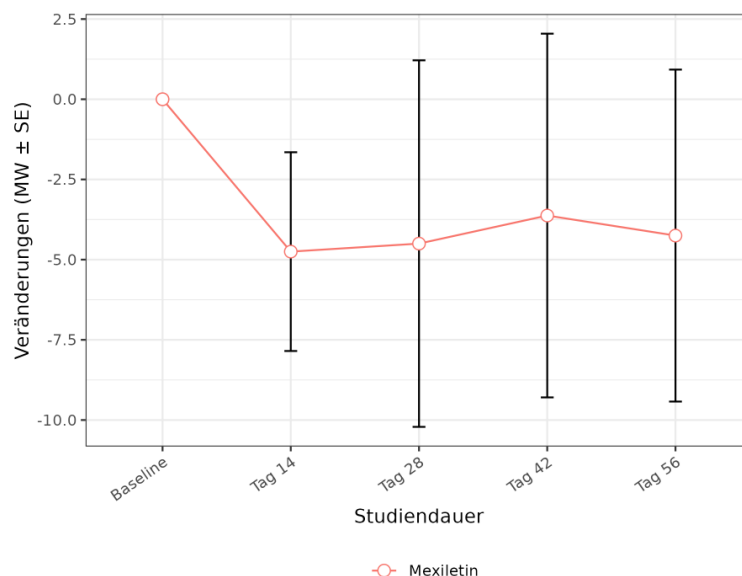


Abbildung 4-6: Veränderung des durchschnittlichen VAS-Scores gegenüber Baseline für den patientenberichteten Schmerz

In der Studie MEX-NM-301 verringerte sich der mittels VAS berichtete Schmerz zu allen Erhebungszeitpunkten unter der Behandlung von Mexiletin. Der durchschnittliche VAS-Score verringerte sich um -4,25 Punkte (SD: 14,636) zu Tag 56 gegenüber Baseline für den patientenberichteten Schmerz.

Tabelle 4-46: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für den patientenberichteten Schmerz

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	8
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im VAS-Score (≥ 15 Punkte)	
n (%)	8 (100 %)
Ja (%)	2 (25 %)
Nein (%)	6 (75 %)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Tabelle 4-47: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für den patientenberichteten Schmerz

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	8
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im VAS-Score (≥ 15 Punkte)	
n (%)	8 (100 %)
Ja (%)	1 (12 %)
Nein (%)	7 (88 %)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

In der MEX-NM-301-Studie wurde für 25 % der pädiatrischen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des patientenberichteten Schmerzes, gemessen mittels VAS, unter der Behandlung von Mexiletin beobachtet. Über den Studienverlauf wurde für einen Patienten (12 %) eine klinisch relevante Verschlechterung des Schmerzes beobachtet.

Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS

Tabelle 4-48: Veränderung der Schwäche und Müdigkeit gegenüber Baseline gemessen mit VAS

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	8
Veränderung der Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	40,62 (20,632)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	17,38 (19,048)
Veränderung zu Tag 14	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-6,00 (20,846)
Veränderung zu Tag 28	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-9,75 (34,446)
Veränderung zu Tag 42	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-19,38 (23,724)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	-23,25 (28,689)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

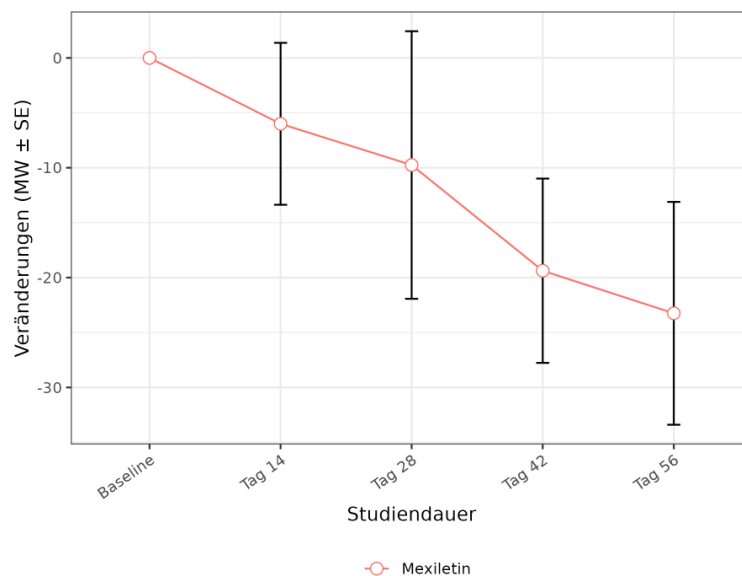


Abbildung 4-7: Veränderung des durchschnittlichen VAS-Scores gegenüber Baseline für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit

In der Studie MEX-NM-301 verringerte sich die mittels VAS berichtete Schwäche und Müdigkeit zu allen Erhebungszeitpunkten unter der Behandlung von Mexiletin. Der durchschnittliche VAS-Score verringerte sich um -23,25 Punkte (SD: 28,689) zu Tag 56 gegenüber Baseline für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit.

Tabelle 4-49: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	8
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im VAS-Score (≥ 15 Punkte)	
n (%)	8 (100 %)
Ja (%)	6 (75 %)
Nein (%)	2 (25 %)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Tabelle 4-50: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im VAS-Score um ≥ 15 Punkte für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	8
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im VAS-Score (≥ 15 Punkte)	
n (%)	8 (100 %)
Ja (%)	2 (25 %)
Nein (%)	6 (75 %)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

In der MEX-NM-301-Studie wurde für 75 % der pädiatrischen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Schwäche und Müdigkeit, gemessen mittels VAS, unter der Behandlung von Mexiletin beobachtet. Für zwei Patienten (25 %) wurde eine klinisch relevante Verschlechterung der Schwäche und Müdigkeit über den Verlauf der Studie beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 können, wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, vollständig auf den deutschen Versorgungskontext angewendet werden.

4.3.2.3.3.2 Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit FPS-R

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit FPS-R – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MEX-NM-301	Die patientenberichtete Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit wurden mithilfe einer FPS-R für pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis < 8 Jahren berichtet. Die FPS-R ist ein patientenberichtetes Instrument zur Selbstbewertung, das speziell zur Beurteilung von Symptomen wie Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit bei jüngeren Patienten angewendet wird. Sie ist besonders für Kinder im Alter von 6 bis 8 Jahren geeignet, die möglicherweise Schwierigkeiten haben, ihre Symptome auf einer numerischen Skala wie der VAS zu bewerten. Durch kindgerechte, visuelle Darstellungen von Gesichtsausdrücken oder anderen Symbolen ermöglicht die FPS-R den Kindern, ihre Erfahrungen auf intuitive und verständliche Weise zu kommunizieren. Die FPS-R umfasst sechs Gesichtsausdrücke, die von links nach rechts eine zunehmende Intensität der Symptome zeigen. Die Gesichter zeigen eine schrittweise Veränderung von einem neutralen Ausdruck (kein Schmerz) bis hin zu einem verzerrten Gesichtsausdruck (schlimmstmöglicher Schmerz). Die numerische Zuordnung der Skala erfolgt über die Werte 0, 2, 4, 6, 8 und 10: 0 steht für „kein Schmerz“ und 10 für „schlimmstmöglicher Schmerz“. Die Zwischenwerte repräsentieren eine graduelle Steigerung der Schmerzintensität. Analog zur Beurteilung des Schmerzempfindens wurde die FPS-R zur Bewertung der Muskelsteifheit sowie der Schwäche und Müdigkeit herangezogen (0 = kein [Symptom]; 10 = schlimmstmögliches [Symptom]). Die Skala wurde für die Anwendung bei Kindern der herangezogenen Altersgruppe validiert und als geeignet angesehen [15]. Aussagekraft Je höher der FPS-R-Score ist, desto schlechter ist die Myotonie-Symptomatik. Zeitpunkte der Erhebung Dieser Endpunkt wurde zur ersten Visite (Tag 0, Baseline) und an den Tagen 14, 28, 42 und 56 (Studienende) erhoben. Analysepopulation Die Analysepopulation umfasste alle Patienten der mITT-Population im Alter von 6 bis < 8 Jahren. Dargestellte Analysen Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Um die Patienten zu identifizieren, die eine klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung zeigten, wurde <i>post hoc</i> eine Responderanalyse unter Verwendung einer MID mit dem Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite durchgeführt. Die MID für die FPS-R entspricht einer Veränderung von $\geq 1,5$ Punkten. Für die Responderanalyse wurden alle Erhebungszeitpunkte in Betracht gezogen und alle klinisch relevanten Verbesserungen und Verschlechterungen über den Studienverlauf dokumentiert. Folgende Analysen werden jeweils für die patientenberichtete Bewertung von Muskelsteifheit, Schmerzen, sowie Schwäche und Müdigkeit im Modul 4 dargestellt: • Veränderung des FPS-R-Scores gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FPS-R-Score um

≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 1,5 Punkte) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im FPS-R-Score um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 1,5 Punkte)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit FPS-R in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEX-NM-301	hoch ^a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Generelle Einstufung aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb das Verzerrungspotenzial aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf Studienebene als hoch eingestuft wird. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Muskelsteifheit gemessen mit FPS-R

Tabelle 4-53: Veränderung der Muskelsteifheit gegenüber Baseline gemessen mit FPS-R

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	2
Veränderung der Muskelsteifheit gemessen mit FPS-R	
Baseline	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	5,00 (1,414)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	2,00 (0,000)
Veränderung zu Tag 14	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	1,00 (4,243)
Veränderung zu Tag 28	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	0,00 (2,828)
Veränderung zu Tag 42	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	0,00 (5,657)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	-3,00 (1,414)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

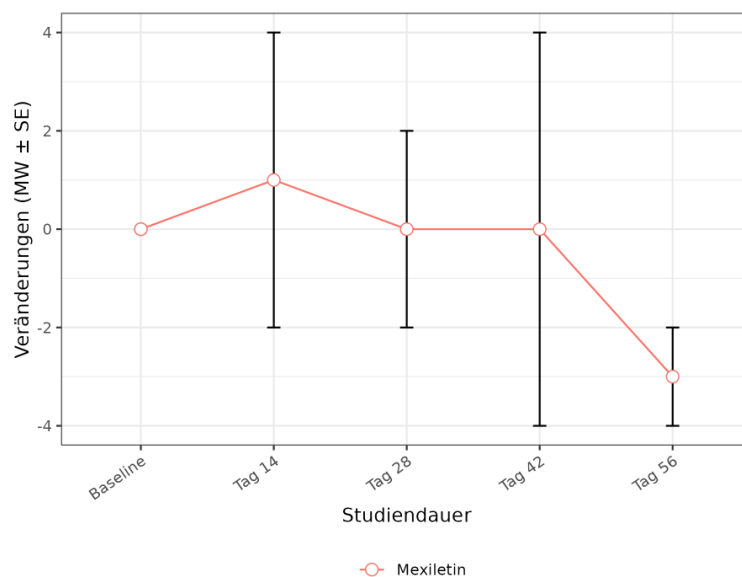


Abbildung 4-8: Veränderung des durchschnittlichen FPS-R-Scores gegenüber Baseline für die patientenberichtete Muskelsteifheit

In der Studie MEX-NM-301 verringerte sich die mittels FPS-R berichtete Muskelsteifheit unter der Behandlung von Mexiletin. Der durchschnittliche FPS-R-Score verringerte sich um -3,00 Punkte (SD: 1,414) zu Tag 56 gegenüber Baseline für die patientenberichtete Muskelsteifheit.

Tabelle 4-54: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für die patientenberichtete Muskelsteifheit

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	2
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FPS-R Score ($\geq 1,5$ Punkte)	
n (%)	2 (100 %)
Ja (%)	2 (100 %)
Nein (%)	0 (0 %)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Tabelle 4-55: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für die patientenberichtete Muskelsteifheit

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	2
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im FPS-R Score ($\geq 1,5$ Punkte)	
n (%)	2 (100 %)
Ja (%)	1 (50 %)
Nein (%)	1 (50 %)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

In der MEX-NM-301-Studie wurde für alle pädiatrischen Patienten (100 %) eine klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Muskelsteifheit, gemessen mittels FPS-R, unter der Behandlung von Mexiletin beobachtet. Über den Studienverlauf wurde bei einem Patienten (50 %) eine klinisch relevante Verschlechterung der Muskelsteifheit festgestellt.

Schmerzen gemessen mit FPS-R

Tabelle 4-56: Veränderung des Schmerzes gegenüber Baseline gemessen mit FPS-R

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	2
Veränderung des Schmerzes (FPS-R Score)	
Baseline	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	4,00 (0,000)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	3,00 (1,414)
Veränderung zu Tag 14	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	2,00 (0,000)
Veränderung zu Tag 28	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	1,00 (4,243)
Veränderung zu Tag 42	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	0,00 (0,000)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	-1,00 (1,414)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

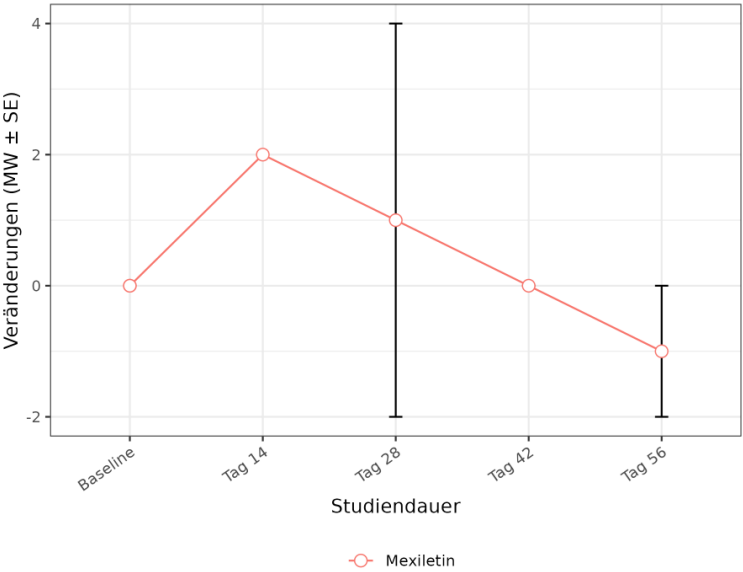


Abbildung 4-9: Veränderung des durchschnittlichen FPS-R-Scores gegenüber Baseline für den patientenberichteten Schmerz

In der Studie MEX-NM-301 verringerte sich der mittels FPS-R berichtete Schmerz unter der Behandlung von Mexiletin. Der durchschnittliche FPS-R-Score verringerte sich um -1,00 Punkte (SD: 1,414) zu Tag 56 gegenüber Baseline für den patientenberichteten Schmerz.

Tabelle 4-57: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FPS-R-Score um ≥ 1,5 Punkte für den patientenberichteten Schmerz

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	2
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FPS-R Scores (≥ 1,5 Punkte)	
n (%)	2 (100 %)
Ja (%)	1 (50 %)
Nein (%)	1 (50 %)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt	

Tabelle 4-58: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für den patientenberichteten Schmerz

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	2
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des FPS-R Scores ($\geq 1,5$ Punkte)	
n (%)	2 (100 %)
Ja (%)	2 (100 %)
Nein (%)	0 (0 %)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt	

In der MEX-NM-301-Studie wurde für 50 % der pädiatrischen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des patientenberichteten Schmerzes, gemessen mittels FPS-R, unter der Behandlung von Mexiletin beobachtet. Über den Studienverlauf wurde bei allen Patienten (100 %) eine klinisch relevante Verschlechterung des Schmerzes festgestellt.

Schwäche und Müdigkeit gemessen mit FPS-R

Tabelle 4-59: Veränderung der Schwäche und Müdigkeit gegenüber Baseline gemessen mit FPS-R

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	2
Veränderung der Schwäche und Müdigkeit (FPS-R Score)	
Baseline	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	4,00 (2,828)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	6,00 (2,828)
Veränderung zu Tag 14	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	1,00 (4,243)
Veränderung zu Tag 28	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	1,00 (1,414)
Veränderung zu Tag 42	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	3,00 (1,414)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	2,00 (0,000)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

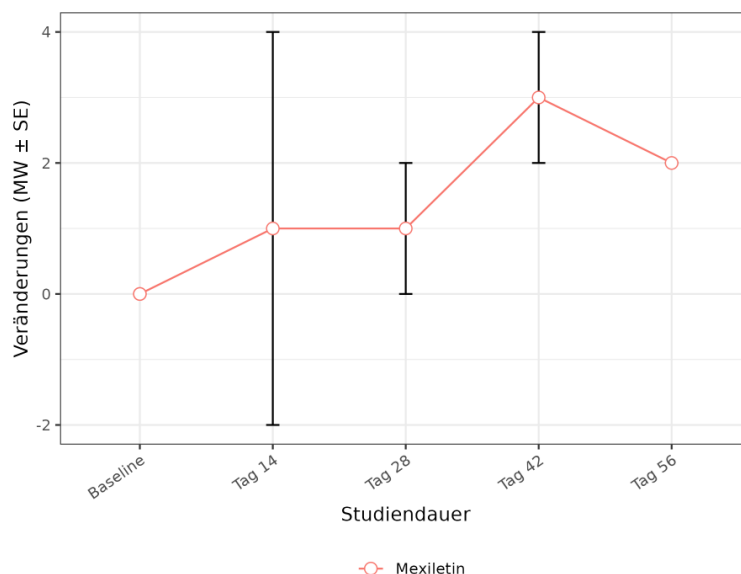


Abbildung 4-10: Veränderung des durchschnittlichen FPS-R-Scores gegenüber Baseline für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit

In der Studie MEX-NM-301 verschlechterte sich die mittels FPS-R berichtete Selbsteinschätzung von Schwäche und Müdigkeit unter der Behandlung von Mexiletin. Der durchschnittliche FPS-R-Score erhöhte sich um 2,00 Punkte (SD: 0,000) zu Tag 56 gegenüber Baseline für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit.

Tabelle 4-60: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	2
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FPS-R Scores ($\geq 1,5$ Punkte)	
n (%)	2 (100 %)
Ja (%)	1 (50 %)
Nein (%)	1 (50 %)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Tabelle 4-61: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im FPS-R-Score um $\geq 1,5$ Punkte für die patientenberichtete Schwäche und Müdigkeit

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	2
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des FPS-R Scores ($\geq 1,5$ Punkte)	
n (%)	2 (100 %)
Ja (%)	2 (100 %)
Nein (%)	0 (0 %)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

In der MEX-NM-301-Studie wurde für 50 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Schwäche und Müdigkeit, gemessen mittels FPS-R, unter der Behandlung von Mexiletin beobachtet. Im Verlauf der Studie wurde bei allen Patienten (100 %) eine klinisch relevante Verschlechterung der Schwäche und Müdigkeit festgestellt.

Aufgrund der geringen Patientenzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse der FPS-R als niedrig einzuschätzen. Ein möglicher Erklärungsansatz für die im Verlauf der Studie beobachtete Zunahme der patientenberichteten Schwäche und Müdigkeit sowie die damit einhergehende klinisch relevante Verschlechterung könnte darin liegen, dass an den Erhebungstagen zahlreiche kognitive und motorische Untersuchungen stattfanden, die bei den pädiatrischen Patienten zu erhöhter Erschöpfung führten. Dies könnte wiederum zu den höheren Bewertungen von Schwäche und Müdigkeit beigetragen haben. Die Belastungen stehen jedoch nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation, sondern sind vielmehr eine Folge des umfangreichen Untersuchungsprogramms sowie der für Kinder und Jugendliche ungewohnten Untersuchungssituation.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 können, wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, vollständig auf den deutschen Versorgungskontext angewendet werden.

4.3.2.3.3.2.3 MBS

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts MBS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung														
MEX-NM-301	Die MBS ist ein wichtiges, patientenrelevantes Instrument zur Bewertung der Auswirkungen von myotonischen Erkrankungen auf das alltägliche Leben der Patienten. Die Erhebung der MBS erfolgt, indem die Patienten eine von den nachfolgenden sechs vorgegebenen Aussagen auswählen, die den Einfluss der Steifheit auf ihr tägliches Leben am besten beschreiben [8]. <table border="1"> <tr> <th>Score</th><th>Beschreibung</th></tr> <tr> <td>0</td><td>Keine Steifheit</td></tr> <tr> <td>1</td><td>Es besteht eine gewisse Steifigkeit, die jedoch vernachlässigt werden kann.</td></tr> <tr> <td>2</td><td>Es besteht eine gewisse Steifheit, die manchmal ignoriert werden kann, aber die täglichen Aktivitäten nicht beeinträchtigt.</td></tr> <tr> <td>3</td><td>Es besteht eine gewisse Steifheit, die bei der Ausführung bestimmter Aufgaben und Tätigkeiten ein höheres Maß an geistiger Aufmerksamkeit erfordert.</td></tr> <tr> <td>4</td><td>Es besteht eine starke Steifheit, die jede Tätigkeit und Aktivität beeinträchtigt.</td></tr> <tr> <td>5</td><td>Es besteht eine lähmende Steifheit, die ständige Bewegung erfordert, um nicht vollständig zu erstarren, was die Bewegungsfähigkeit betrifft.</td></tr> </table> Aussagekraft Je höher der MBS-Score, desto ausgeprägter ist die Muskelsteifheit und desto stärker sind die funktionellen Einschränkungen der Patienten. Zeitpunkte der Erhebung Dieser Endpunkt wurde zur ersten Visite (Tag 0, Baseline) und am Tag 56 (Studienende) erhoben. Analysepopulation Die Analysepopulation umfasste alle Patienten der mITT-Population. Dargestellte Analysen Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Um die Patienten zu identifizieren, die eine klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung zeigten, wurde <i>post hoc</i> eine Responderanalyse unter Verwendung einer MID mit dem Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite durchgeführt. Die MID für die MBS entspricht einer Veränderung von $\geq 0,75$ Punkten, aufgerundet zu ≥ 1 Punkt. Für die Responderanalyse wurden alle Erhebungszeitpunkte in Betracht gezogen und alle klinisch relevanten Verbesserungen und Verschlechterungen über den Studienverlauf dokumentiert. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt: • Veränderung des MBS-Scores gegenüber Baseline zu Tag 56 inkl. grafische Darstellung • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im MBS-Score um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 1 Punkt) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im MBS-Score um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 1 Punkt)	Score	Beschreibung	0	Keine Steifheit	1	Es besteht eine gewisse Steifigkeit, die jedoch vernachlässigt werden kann.	2	Es besteht eine gewisse Steifheit, die manchmal ignoriert werden kann, aber die täglichen Aktivitäten nicht beeinträchtigt.	3	Es besteht eine gewisse Steifheit, die bei der Ausführung bestimmter Aufgaben und Tätigkeiten ein höheres Maß an geistiger Aufmerksamkeit erfordert.	4	Es besteht eine starke Steifheit, die jede Tätigkeit und Aktivität beeinträchtigt.	5	Es besteht eine lähmende Steifheit, die ständige Bewegung erfordert, um nicht vollständig zu erstarren, was die Bewegungsfähigkeit betrifft.
Score	Beschreibung														
0	Keine Steifheit														
1	Es besteht eine gewisse Steifigkeit, die jedoch vernachlässigt werden kann.														
2	Es besteht eine gewisse Steifheit, die manchmal ignoriert werden kann, aber die täglichen Aktivitäten nicht beeinträchtigt.														
3	Es besteht eine gewisse Steifheit, die bei der Ausführung bestimmter Aufgaben und Tätigkeiten ein höheres Maß an geistiger Aufmerksamkeit erfordert.														
4	Es besteht eine starke Steifheit, die jede Tätigkeit und Aktivität beeinträchtigt.														
5	Es besteht eine lähmende Steifheit, die ständige Bewegung erfordert, um nicht vollständig zu erstarren, was die Bewegungsfähigkeit betrifft.														

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MBS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEX-NM-301	hoch ^a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Generelle Einstufung aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb das Verzerrungspotenzial aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf Studienebene als hoch eingestuft wird. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-64: Veränderung des MBS-Scores gegenüber Baseline

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Veränderung im MBS-Score	
Baseline	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	2,90 (0,568)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	1,80 (1,033)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	-1,10 (1,370)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

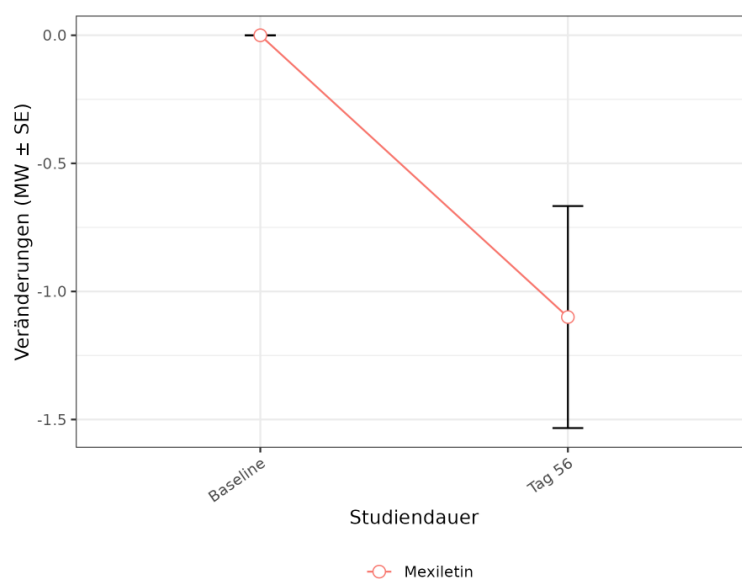


Abbildung 4-11: Veränderung des durchschnittlichen MBS-Scores gegenüber Baseline

In der Studie MEX-NM-301 verbesserte sich der durchschnittliche MBS-Score unter der Behandlung von Mexiletin. Zu Tag 56 konnte eine numerische Verbesserung von -1,10 Punkten (SD: 1,370) im patientenberichteten MBS-Score gegenüber Baseline beobachtet werden.

Tabelle 4-65: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im MBS-Score um ≥ 1 Punkt

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im MBS-Score (≥ 1 Punkt)	
n (%)	10 (100 %)
Ja (%)	6 (60 %)
Nein (%)	4 (40 %)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Tabelle 4-66: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im MBS-Score um ≥ 1 Punkt

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im MBS-Score (≥ 1 Punkt)	
n (%)	10 (100 %)
Ja (%)	1 (10 %)
Nein (%)	9 (90 %)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

In der MEX-NM-301-Studie erreichten insgesamt 60 % der pädiatrischen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im MBS-Score unter der Behandlung mit Mexiletin. Für einen Patienten (10 %) wurde eine klinisch relevante Verschlechterung im MBS-Score über den Verlauf der Studie beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 können, wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, vollständig auf den deutschen Versorgungskontext angewendet werden.

4.3.2.3.2.4 Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MEX-NM-301	Der Handgriff-Myotonie-Test quantifiziert Auswirkungen der Myotonie auf die körperliche Funktionalität des Handgriffs. Die Handgriff-Myotonie wird quantitativ mit einem kommerziell erhältlicher Griff-Dynamometer und einem computergestützten Erfassungssystem gemessen. Der Test wurde unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, um eine präzise und reproduzierbare Messung der Myotonie zu gewährleisten. Die Testumgebung war ein Raum mit kontrollierter Temperatur, und die Probanden erhielten vor der Durchführung eine definierte Ruhezeit. Die Probanden wurden aufgefordert, mit der rechten Hand einen erzwungenen Handgriff auszuführen, wobei die maximale freiwillige Kontraktion der Hand gemessen wurde. Anschließend wurde die Zeit erfasst, gemessen in Sekunden, die benötigt wurde, um sich von 90 % auf 5 % der maximalen Kraft zu entspannen. Diese Zeitspanne wurde mithilfe einer automatisierten Analysesoftware „Quantitative Muscle Assessment software“, (Version 3.4; QMA Systems, Inc., The Computer Source, Atlanta, Georgia) bestimmt [20-22]. Aussagekraft Je kürzer die Zeit für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests ist, desto besser ist die funktionelle Mobilität des Handgriffs. Zeitpunkte der Erhebung Dieser Endpunkt wurde zur ersten Visite (Tag 0, Baseline) und an den Tagen 14, 28, 42 und 56 (Studienende) erhoben. Analysepopulation Die Analysepopulation umfasste alle Patienten der mITT-Population. Dargestellte Analysen Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Folgende Analyse wird im Modul 4 dargestellt: • Veränderung der Zeit für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEX-NM-301	hoch ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Generelle Einstufung aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb das Verzerrungspotenzial aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf Studienebene als hoch eingestuft wird. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-69: Veränderung der Zeit für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests gemessen mittels Griff-Dynamometer gegenüber Baseline

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Veränderung der Handgriff-Myotonie gemessen mit Griff-Dynamometer (in Sekunden)	
Baseline	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	0,33 (0,203)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	0,25 (0,119)
Veränderung zu Tag 14	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	-0,02 (0,089)
Veränderung zu Tag 28	
n/N (%)	8/10 (80)
MW (SD)	-0,02 (0,077)
Veränderung zu Tag 42	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	-0,04 (0,095)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	-0,09 (0,174)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

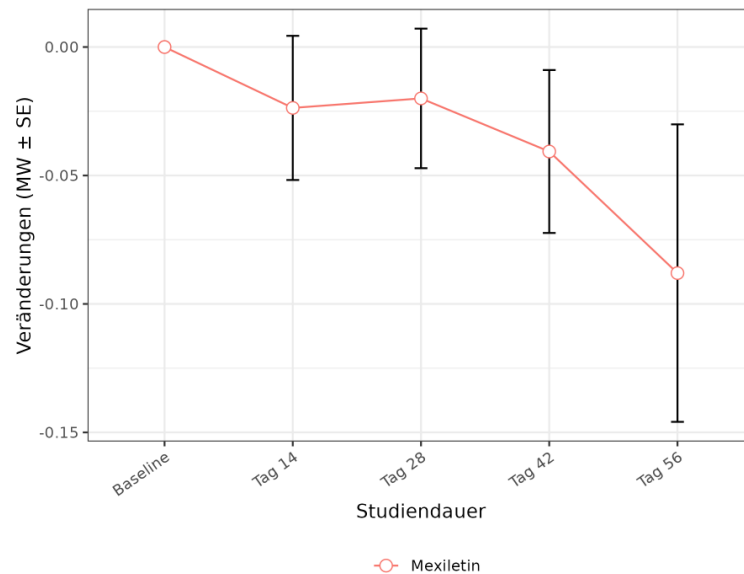


Abbildung 4-12: Veränderungen der durchschnittlichen Zeit (in Sekunden) für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests mittels Griff-Dynamometer

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 können, wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, vollständig auf den deutschen Versorgungskontext angewendet werden.

4.3.2.3.3.2.5 Augenschließ- und Handgriff-Myotonie

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Augenschließ- und Handgriff-Myotonie – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MEX-NM-301	Zur Beurteilung der Myotonie-Symptome und der funktionellen Einschränkungen der Patienten, wurden die Augenschließ- und Handgriff-Myotonie untersucht. Bei dieser Untersuchung wurde die Zeit, die bis zur Entspannung der Muskeln nach einer erzwungenen Kontraktion benötigt wird, gemessen. Für die Bestimmung der Augenschließ-Myotonie werden die Probanden aufgefordert, ihre Augen für fünf Sekunden fest zu schließen und anschließend schnell zu öffnen. Diese Bewegung wird bei jedem Besuch fünfmal hintereinander durchgeführt, wobei die Zeit für das Öffnen der Augen mit einer Stoppuhr gemessen wird. Die Handgriff-Myotonie wird auf ähnliche Weise operationalisiert. Die Probanden werden angewiesen, für fünf Sekunden eine feste Faust zu machen und anschließend die Hand schnell zu öffnen. Auch hier werden fünf Durchgänge dieser Bewegung bei jedem Besuch durchgeführt, und die Zeit wird mit einer Stoppuhr gemessen [22]. Aussagekraft Je kürzer die Zeit für die Durchführung des Augenschließ- oder Handgriff-Myotonie-Tests ist, desto besser ist die Myotonie-Symptomatik. Zeitpunkte der Erhebung Dieser Endpunkt wurde zur ersten Visite (Tag 0, Baseline) und an den Tagen 14, 28, 42 und 56 (Studienende) erhoben. Analysepopulation Die Analysepopulation umfasste alle Patienten der mITT-Population. Dargestellte Analysen Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt: • Veränderung der Zeit für die Durchführung des Augenschließ-Myotonie-Tests gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit • Veränderung der Zeit für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Augenschließ- und Handgriff-Myotonie in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEX-NM-301	hoch ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Generelle Einstufung aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb das Verzerrungspotenzial aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf Studienebene als hoch eingestuft wird. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Augenschließ-Myotonie

Tabelle 4-72: Veränderung der Zeit für die Durchführung des Augenschließ-Myotonie-Tests gegenüber Baseline

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Veränderung der Augenschließ-Myotonie (in Sekunden)	
Baseline	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	1,16 (1,528)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	2,51 (4,231)
Veränderung zu Tag 14	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	1,31 (2,227)
Veränderung zu Tag 28	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	1,58 (3,213)
Veränderung zu Tag 42	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	2,31 (4,909)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	1,22 (2,728)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

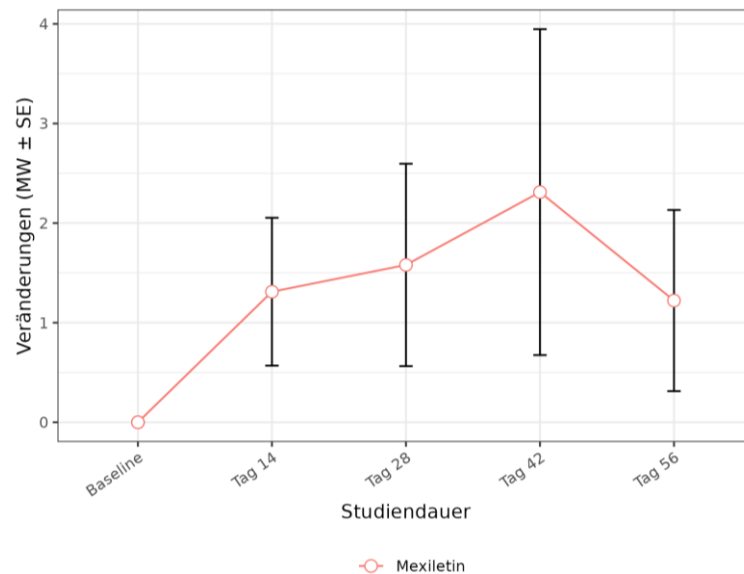


Abbildung 4-13: Veränderungen der durchschnittlichen Zeit (in Sekunden) für die Durchführung des Augenschließ-Myotonie-Tests

In der Studie MEX-NM-301 verlängerte sich die durchschnittliche Zeit, die für das Öffnen der Augen nach einer vorherigen erzwungenen Kontraktion erfasst wurde, um 1,22 Sekunden (SD: 2,728) zu Tag 56 im Vergleich zur Baseline-Messung. Die im Verlauf der Studie beobachtete Verlängerung der Testdauer im Augenschließ-Myotonie-Test könnte dadurch erklärt werden, dass das klinische Erscheinungsbild der Myotonie je nach NDM-Subtyp, betroffener Muskelregion sowie durch Schwankungen der Symptome im Zusammenhang mit täglichen Aktivitäten, Fatigue und Schmerzen variiert [2; 6; 23]. Darüber hinaus können unspezifische Faktoren wie Müdigkeit und eingeschränkte Aufmerksamkeit der Kinder zu dieser Beobachtung beigetragen haben, da an den Messtagen zahlreiche weitere kognitive und motorische Untersuchungen durchgeführt wurden. Zudem ist bei Kindern eine hohe intraindividuelle Variabilität in der Testdurchführung zu erwarten, was die Ergebnisinterpretation erschwert. Ein direkter Zusammenhang mit der medikamentösen Behandlung ist daher nicht eindeutig ableitbar.

Handgriff-Myotonie

Tabelle 4-73: Veränderung der Zeit für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests gegenüber Baseline

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Veränderung der Handgriff-Myotonie (in Sekunden)	
Baseline	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	1,69 (1,439)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	1,31 (0,470)
Veränderung zu Tag 14	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	-0,40 (0,865)
Veränderung zu Tag 28	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	0,89 (3,027)
Veränderung zu Tag 42	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	-0,27 (1,397)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	-0,34 (1,417)
Quelle: [31]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

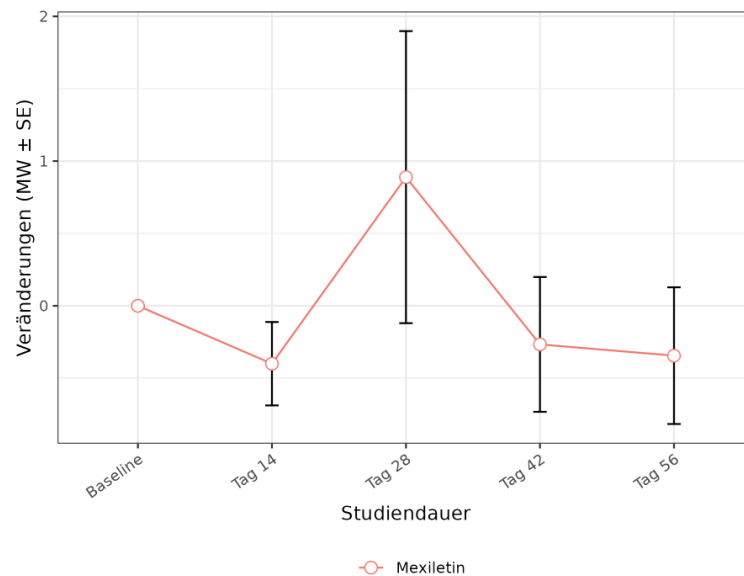


Abbildung 4-14: Veränderungen der durchschnittlichen Zeit (in Sekunden) für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests

Die durchschnittliche Zeit, die benötigt wurde, um eine zuvor fest geschlossene Faust zu öffnen, verkürzte sich im Verlauf der Studie MEX-NM-301 unter der Behandlung mit Mexiletin. Im Durchschnitt benötigten die Patienten bei der letzten Erhebung am Studienende etwa ein Fünftel weniger Zeit als zu Beginn der Studie, um die Faust zu lösen (-0,34 Sekunden [SD: 1,417] zu Tag 56 gegenüber Baseline). Das Ergebnis der schnelleren Öffnung des Handgriffs gemessen nach Zeit unterstützt die Beobachtungen des Handgriff-Myotonie-Tests, der mithilfe des Griff-Dynamometers gemessen wurde (Abschnitt 4.3.2.3.3.2.4).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 können, wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, vollständig auf den deutschen Versorgungskontext angewendet werden.

4.3.2.3.3.2.6 TUG-Test

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts TUG-Test – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MEX-NM-301	Der TUG-Test dient der quantitativen Messung der körperlichen Funktionalität und Mobilität der Patienten. Er erfasst die Zeit, die eine Person benötigt, um von einem Stuhl aufzustehen, eine Distanz von drei Metern zu gehen, zum Stuhl zurückzukehren und sich wieder hinzusetzen [9]. Der TUG-Test wird mit einem Stuhl mit einer Sitzhöhe von etwa 46 cm und einer Armlehnenhöhe von circa 65 cm durchgeführt. Die Testperson trägt ihre gewohnten Schuhe und verwendet bei Bedarf ihre üblichen Gehhilfen, beispielsweise einen Gehstock oder einen Rollator. Während des Tests wird keine physische Unterstützung durch den Testleiter gewährt. Zu Beginn des Tests sitzt die Testperson mit dem Rücken an der Stuhllehne, die Arme ruhen auf den Armlehnen und die Gehhilfe ist griffbereit. Die Patienten wurden angewiesen, auf das Signal „Go“ aufzustehen und in einem komfortablen und sicheren Tempo zu einer drei Meter entfernten Markierung auf dem Boden zu gehen, sich umzudrehen, zum Stuhl zurückzukehren und sich wieder hinzusetzen. Die Patienten absolvieren den Test zunächst einmal, bevor die eigentliche Zeitmessung erfolgt, um sicherzustellen, dass die Testperson mit dem Ablauf vertraut ist. Die Zeit, die für die gesamte Bewegungsabfolge benötigt wird, wird mit einer Stoppuhr oder einer Uhr mit Sekundenanzeige gemessen und in Sekunden dokumentiert. Aussagekraft Je kürzer die Zeit für die Durchführung des TUG-Tests ist, desto besser ist die körperliche Mobilität. Zeitpunkte der Erhebung Dieser Endpunkt wurde zur ersten Visite (Tag 0, Baseline) und an den Tagen 14, 28, 42 und 56 (Studienende) erhoben. Analysepopulation Die Analysepopulation umfasste alle Patienten der mITT-Population. Dargestellte Analysen Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Folgende Analyse wird im Modul 4 dargestellt: • Veränderung der Zeit für die Durchführung des TUG-Tests gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Timed-up-and-go(TUG)-Test in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEX-NM-301	hoch ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Generelle Einstufung aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb das Verzerrungspotenzial aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf Studienebene als hoch eingestuft wird. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-76: Veränderung der Zeit für die Durchführung des TUG-Tests gegenüber Baseline

MEX-NM-301	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Veränderung des TUG-Tests (in Sekunden)	
Baseline	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	7,83 (1,952)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	7,49 (1,468)
Veränderung zu Tag 14	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	0,09 (2,095)
Veränderung zu Tag 28	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	0,00 (2,388)
Veränderung zu Tag 42	
n/N (%)	9/10 (90)
MW (SD)	-0,05 (2,876)
Veränderung zu Tag 56	
n/N (%)	10/10 (100)
MW (SD)	-0,34 (2,445)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

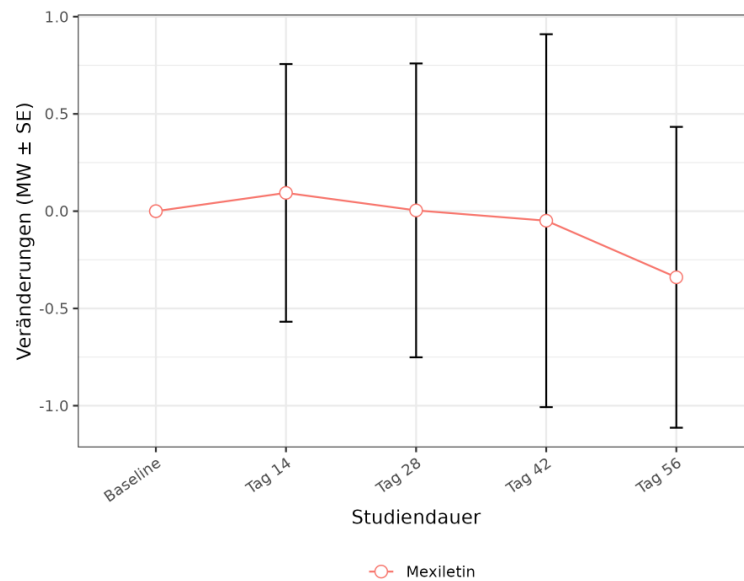


Abbildung 4-15: Veränderungen der durchschnittlichen Zeit (in Sekunden) für die Durchführung des TUG-Tests

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

Die geringen Verbesserungen im TUG-Test lassen sich dadurch erklären, dass die pädiatrischen Patienten bereits zu Studienbeginn niedrige Baseline-Werte aufwiesen. Im Durchschnitt benötigten die Patienten zu Baseline 7,83 Sekunden (SD: 1,952) für die Absolvierung des TUG-Tests, was unter der Grenze von ≤ 10 Sekunden liegt, ab der von einer Mobilitätseinschränkung ausgegangen wird [9]. Zu beachten ist, dass der TUG-Test ursprünglich entwickelt wurde, um die grundlegende funktionelle Mobilität von gebrechlichen älteren Menschen zu überprüfen. Die ≤ 10 -Sekunden-Grenze wurde daher nicht spezifisch für Kinder und Jugendliche validiert. Im Vergleich dazu benötigen gesunde Kinder im Durchschnitt 5,61 Sekunden (SD: 1,06) für die Durchführung des TUG-Tests [10]. Die verkürzte durchschnittliche Zeit für die Durchführung des TUG-Tests in der MEX-NM-301 Studie deutet auf eine Verbesserung der körperlichen Funktion und Mobilität hin, wobei der Spielraum für signifikante messbare Veränderungen aufgrund der bereits niedrigen Ausgangswerte begrenzt war.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 können, wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, vollständig auf den deutschen Versorgungskontext angewendet werden.

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 PedsQL

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MEX-NM-301	Der PedsQL ist ein wissenschaftlich validiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wurde in der Version 4.0 (Generic Core Scales) zusammen mit dem Neuromuskulären Modul (Version 3.0) in der Studie verwendet. Der PedsQL wurde unter anderem für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen im Alter von 2 bis 18 Jahren entwickelt [32]. Das neuromuskuläre Modul des PedsQL ist speziell darauf ausgerichtet, die Lebensqualität von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zu erfassen. Der PedsQL und das dazugehörige neuromuskuläre Modul bestehen aus spezifischen multidimensionalen Skalen, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Ansätze zur Bewertung der Lebensqualität integrieren [26; 32; 33]. <u>Domänen PedsQL 4.0 Generic Core Scales:</u> Der PedsQL 4.0 bewertet die letzten vier Wochen und umfasst 23 Items in den folgenden vier Domänen: (1) Körperlicher Bereich (8 Items), (2) Emotionaler Bereich (5 Items), (3) Sozialer Bereich (5 Items) und (4) Schulischer Bereich (5 Items). <u>Domänen PedsQL 3.0 Neuromuskuläres Modul:</u> Der PedsQL 3.0 wurde speziell entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei neuromuskulären Erkrankungen zu messen. Es bewertet die letzten vier Wochen und umfasst 25 Fragen, die in drei Subskalen unterteilt sind: (1) neuromuskuläre Erkrankung (17 Items zu Krankheitsfortschritt und assoziierten Symptomen), (2) Kommunikation (3 Items zur Kommunikationsfähigkeit der Patienten mit Ärzten und anderen bzgl. ihrer Erkrankung) und (3) Möglichkeiten der Familie (5 Items zu finanzieller und sozialer Unterstützung). <u>Beurteilung und Scoring der PedsQL-Fragebögen:</u> Die Beurteilung der PedsQL-Fragen wird von den Probanden selbst sowie von deren Eltern oder Stellvertretern vorgenommen. Für den PedsQL 4.0 und PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul) wurden Fragebögen eingesetzt, die spezifisch auf verschiedene Altersgruppen zugeschnitten waren. In der Studie wurden Fragebogen für jüngere Kinder (6 – 8 Jahre), Kinder (8 – 13 Jahre) und Jugendliche (13 – 18 Jahre) angewendet. Die Fragebögen lagen für alle Altersgruppen sowohl in den beiden Kinder- und Jugend- als auch in Elternversionen vor. Eine Ausnahme bildeten die Subskalen „Kommunikation“ und „Möglichkeiten der Familie“ des PedsQL 3.0, die für Kinder im Alter von 6 – 8 Jahren nicht vorgesehen waren und dementsprechend von Kindern über 8 Jahre und den Eltern/ Stellvertretern bewertet wurden. Die Fragebögen werden anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala mit 0 = „nie ein Problem“, 1 = „fast nie ein Problem“, 2 = „manchmal ein Problem“, 3 = „häufig ein Problem“, 4 = „fast immer ein Problem bewertet“. Die Items werden entgegengesetzt bewertet und linear auf einer 0 – 100-Skala transformiert – hierbei entspricht 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0 Score-Punkten. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items. Zur Einordnung der Ergebnisse des PedsQL ist zu beachten, dass gesunde Kontrollgruppen in allen Skalen Werte von mindestens 80 Punkten erreichen [33]. Aussagekraft: Je höher der Gesamtscore ist, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zeitpunkte der Erhebung Dieser Endpunkt wurde zur ersten Visite (Tag 0, Baseline) und am Tag 56 (Studienende) erhoben.

Analysepopulation Die Analysepopulation umfasste alle Patienten der mITT-Population. Dargestellte Analysen Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Um die Patienten zu identifizieren, die eine klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung zeigten, wurde <i>post hoc</i> eine Responderanalyse unter Verwendung einer MID mit dem Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite durchgeführt. Die MID entspricht für den PedsQL einer Veränderung von ≥ 15 Punkten. Im Modul 4 werden folgende Analysen jeweils für die Selbsteinschätzung der Patienten sowie für die Beurteilung durch die Eltern/ Stellvertreter anhand des PedsQL 4.0 und 3.0 dargestellt: • Veränderung der PedsQL-Scores gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im PedsQL-Score um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im PedsQL-Score um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • Die grafische Darstellung der Veränderung der PedsQL-Scores gegenüber Baseline aller Subskalen und des Gesamtscores Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
--

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PedsQL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEX-NM-301	hoch ^a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Generelle Einstufung aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb das Verzerrungspotenzial aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf Studienebene als hoch eingestuft wird. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Selbsteinschätzung der Patienten

Tabelle 4-79: Veränderung der PedsQL-Scores gegenüber Baseline – Selbsteinschätzung der Patienten

MEX-NM-301	Behandlungsarm				
	Mexiletin				
N	10				
Veränderung der PedsQL-Scores (Selbsteinschätzung der Patienten)					
Domäne	Baseline (Tag 0)		Studienende (Tag 56)		Veränderung zu Tag 56
	Rücklaufquote n/N (%)	PedsQL-Score MW (SD)	Rücklaufquote n/N (%)	PedsQL-Score MW (SD)	PedsQL-Score MW (SD)
PedsQL 4.0					
Körperlicher Bereich	10/10 (100)	47,30 (20,694)	10/10 (100)	72,60 (17,834)	25,30 (14,922)
Emotionaler Bereich	10/10 (100)	60,50 (23,973)	10/10 (100)	70,00 (19,293)	9,50 (12,791)
Sozialer Bereich	10/10 (100)	73,00 (18,886)	10/10 (100)	83,50 (17,167)	10,50 (10,659)
Schulischer Bereich	10/10 (100)	54,50 (25,154)	10/10 (100)	66,60 (16,774)	12,10 (22,413)
Gesamtscore	10/10 (100)	59,50 (17,296)	10/10 (100)	74,60 (10,265)	15,10 (9,303)

MEX-NM-301	Behandlungsarm				
	Mexiletin				
N	10				
Veränderung der PedsQL-Scores (Selbsteinschätzung der Patienten)					
Domäne	Baseline (Tag 0)		Studienende (Tag 56)		Veränderung zu Tag 56
	Rücklaufquote n/N (%)	PedsQL-Score MW (SD)	Rücklaufquote n/N (%)	PedsQL-Score MW (SD)	PedsQL-Score MW (SD)
PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul)					
Neuromuskuläre Erkrankung	9/10 (90)	69,44 (8,560)	10/10 (100)	77,40 (13,277)	11,00 (6,442)
Kommunikation ^a	8/8 (100)	63,62 (26,923)	8/8(100)	79,12 (18,442)	15,50 (16,987)
Möglichkeiten der Familie ^a	8/8 (100)	77,50 (25,071)	8/8 (100)	85,62 (20,948)	8,12 (12,800)
Gesamtscore	9/10 (90)	71,78 (14,610)	10/10 (100)	81,80 (12,345)	10,78 (9,148)
Quelle: [31]					
a: Die Fragebögen zu den Subskalen <i>Kommunikation</i> und <i>Möglichkeiten der Familie</i> des PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul) standen für die Selbsteinschätzung pädiatrischer Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren zur Verfügung, sodass sich die für die Bewertung relevante Gesamtzahl auf N = 8 beschränkt.					
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

In der Studie MEX-NM-301 zeigte sich in allen Skalen des PedsQL, die von den Patienten selbst bewertet wurden, eine Verbesserung zu Tag 56 gegenüber Baseline. Nach Selbsteinschätzung der Patienten wurde eine Verbesserung im Gesamtscore des PedsQL 4.0 von 59,50/100 Punkten zu Baseline auf 74,60/100 Punkte zu Tag 56 beobachtet. Mit einer durchschnittlichen Erhöhung um 25,30 Punkte (SD: 14,922) verbesserten sich die Werte der körperlichen Funktionsskala dabei am stärksten zu Tag 56. Für die emotionale Funktionsskala verbesserten sich die Werte von 60,50/100 Punkten zu Baseline auf 70,00/100 Punkte zu Tag 56, für die soziale Funktionsskala wurde eine Verbesserung von 73,00/100 Punkten zu Baseline auf 83,50/100 Punkte zu Tag 56 beobachtet und für die schulische Funktionsskala verbesserten sich die Werte von 54,50/100 Punkten zu Baseline auf 66,60/100 Punkte zu Tag 56.

Ebenfalls verbesserte sich der Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul) nach Bewertung der Patienten von 71,78/100 Punkten zu Baseline auf 81,80/100 Punkte zu Tag 56.

Die Werte der Subskala *Kommunikation* verbesserten sich dabei am meisten von 63,62/100 Punkten zu Baseline auf 79,12/100 Punkte zu Tag 56. Für die Subskala *Neuromuskuläre Erkrankung* wurde im Durchschnitt eine Verbesserung von 11 Punkten (SD: 6,442) zu Tag 56 berichtet und die Werte der Subskala *Möglichkeiten der Familie* verbesserten sich von 77,50/100 Punkten zu Baseline auf 85,62/100 Punkte zu Tag 56.

Tabelle 4-80: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung/Verschlechterung im PedsQL-Score um ≥ 15 Punkte – Selbsteinschätzung der Patienten

MEX-NM-301	Behandlungsarm		
	Mexiletin		
N	10		
Anteil der Patienten mit Verbesserung/Verschlechterung der PedsQL-Scores (≥ 15 Punkte) (Selbsteinschätzung der Patienten)			
Domäne	Patienten mit vollständig ausgefüllten Fragebögen zu Tag 56 n (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a n (%)
PedsQL 4.0			
Körperlicher Bereich	10 (100)	7 (70)	0 (0)
Emotionaler Bereich	10 (100)	3 (30)	0 (0)
Sozialer Bereich	10 (100)	5 (50)	0 (0)
Schulischer Bereich	10 (100)	5 (50)	1 (10)
Gesamtscore	10 (100)	5 (50)	0 (0)
PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul)			
Neuromuskuläre Erkrankung	10 (100)	3 (30)	0 (0)
Kommunikation ^b	8 (100)	3 (38)	0 (0)
Möglichkeiten der Familie ^b	8 (100)	3 (38)	0 (0)
Gesamtscore	10 (100)	3 (30)	0 (0)
a: Dies entspricht einem Rohwert von ±15 Punkten.			
b: Die Fragebögen zu den Subskalen <i>Kommunikation</i> und <i>Möglichkeiten der Familie</i> des PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul) standen für die Selbsteinschätzung pädiatrischer Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren zur Verfügung, sodass sich die für die Bewertung relevante Gesamtzahl auf N = 8 beschränkt.			

MEX-NM-301	Behandlungsarm		
	Mexiletin		
N	10		
Anteil der Patienten mit Verbesserung/Verschlechterung der PedsQL-Scores (≥ 15 Punkte) (Selbsteinschätzung der Patienten)			
Domäne	Patienten mit vollständig ausgefüllten Fragebögen zu Tag 56 n (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a n (%)
Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Nach Selbsteinschätzung der Patienten wurde eine klinisch relevante Verbesserung in allen Subskalen beobachtet. Dabei wurde für die körperliche Funktionsskala eine klinisch relevante Verbesserung bei 70 % der Patienten unter der Behandlung mit Mexiletin zu Tag 56 beobachtet. Für die soziale und schulische Funktionsskala berichteten jeweils 50 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung und für die emotionale Funktionsskala erreichten 30 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung zu Tag 56. Insgesamt wurde für 50 % der Patienten im PedsQL 4.0-Gesamtscore eine klinisch relevante Verbesserung zu Tag 56 beobachtet. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde nur bei einem Patienten (10 %) für die schulische Funktionsskala zu Tag 56 festgestellt.

Für den PedsQL 3.0-Gesamtscore wurde bei 30 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet. Für die Subskala *Neuromuskuläre Erkrankung* zeigten ebenfalls 30 % der Patienten unter der Behandlung mit Mexiletin eine klinisch relevante Verbesserung und für die Subskalen *Kommunikation* und *Möglichkeiten der Familie* wurden für jeweils 38 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet. Es gab keine Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung zu Tag 56 unter der Behandlung mit Mexiletin nach Selbsteinschätzung der Patienten des PedsQL 3.0.

Bewertung der Eltern/ Stellvertreter

Tabelle 4-81: Veränderung der PedsQL-Scores gegenüber Baseline – Bewertung der Eltern/ Stellvertreter

MEX-NM-301	Behandlungsarm				
	Mexiletin				
N	10				
Veränderung des PedsQL-Scores (Bewertung der Eltern/ Stellvertreter)					
Domäne	Baseline (Tag 0)		Studienende (Tag 56)		Veränderung zu Tag 56
	Rücklaufquote n/N (%)	PedsQL-Score MW (SD)	Rücklaufquote n/N (%)	PedsQL-Score MW (SD)	PedsQL-Score MW (SD)
PedsQL 4.0					
Körperlicher Bereich	10/10 (100)	48,90 (14,433)	10/10 (100)	67,30 (18,325)	18,40 (19,097)
Emotionaler Bereich	10/10 (100)	54,50 (17,865)	10/10 (100)	61,00 (24,358)	6,50 (21,609)
Sozialer Bereich	10/10 (100)	62,00 (24,290)	10/10 (100)	70,00 (15,456)	8,00 (24,743)
Schulischer Bereich	10/10 (100)	51,00 (16,633)	10/10 (100)	56,50 (13,134)	5,50 (11,414)
Gesamtscore	10/10 (100)	54,20 (10,475)	10/10 (100)	63,70 (14,040)	9,50 (13,394)
PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul)					
Neuromuskuläre Erkrankung	10/10 (100)	71,80 (10,665)	10/10 (100)	74,00 (14,430)	2,20 (6,861)
Kommunikation	10/10 (100)	66,60 (35,154)	10/10 (100)	59,00 (32,724)	-7,60 (35,734)
Möglichkeiten der Familie	10/10 (100)	61,50 (20,555)	10/10 (100)	69,00 (16,296)	7,50 (16,541)
Gesamtscore	10/10 (100)	66,70 (14,863)	10/10 (100)	67,40 (14,796)	0,70 (13,793)

Quelle: [31]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

In der Studie MEX-NM-301, basierend auf der Bewertung des PedsQL 4.0 durch die Eltern/Stellvertreter, wurde insgesamt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Tag 56 im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Mexiletin festgestellt. Allerdings fällt das Ausmaß der Verbesserung im Vergleich zur Selbsteinschätzung der befragten Kinder weniger ausgeprägt aus.

Nach Beurteilung der Eltern verbesserte sich der Gesamtscore des PedsQL 4.0 von 54,20/100 Punkten zu Baseline auf 63,70/100 Punkte zu Tag 56. Mit einer durchschnittlichen Erhöhung um 18,40 Punkte (SD: 19,097) verbesserten sich die Werte der körperlichen Funktionsskala dabei am stärksten zu Tag 56. Für die emotionale Funktionsskala wurden Verbesserungen von 54,50/100 Punkten zu Baseline auf 61,00/100 Punkte zu Tag 56 beobachtet, während die soziale Funktionsskala eine Verbesserung von 62,00/100 Punkten zu Baseline auf 70,00/100 Punkte zu Tag 56 zeigte. Die schulische Funktionsskala verbesserte sich von 51,00/100 Punkten zu Baseline auf 56,50/100 Punkte zu Tag 56.

Der Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul) zeigte im Durchschnitt keine ausgeprägte Verbesserung basierend auf der elterlichen Befragung (66,70/100 Punkte zu Baseline vs. 67,40/100 Punkte zu Tag 56). Innerhalb der Subskalen verbesserten sich die Werte für *Neuromuskuläre Erkrankung* von 71,80/100 Punkten zu Baseline auf 74,00/100 Punkte zu Tag 56 und für *Möglichkeiten der Familie* wurde die größte durchschnittliche Verbesserung, von 61,50/100 Punkten zu Baseline auf 69,00/100 Punkte zu Tag 56, beobachtet. Die Subskala *Kommunikation* zeigte hingegen eine Verschlechterung von 66,60/100 Punkten zu Baseline auf 59,00/100 Punkte zu Tag 56.

Tabelle 4-82: Ergebnis der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung/Verschlechterung im PedsQL-Score um ≥ 15 Punkte – Bewertung der Eltern/ Stellvertreter

MEX-NM-301	Behandlungsarm		
	Mexiletin		
N	10		
Anteil der Patienten mit Verbesserung/ Verschlechterung des PedsQL-Scores (≥ 15 Punkte) (Bewertung der Eltern/ Stellvertreter)			
Domäne	Patienten mit vollständig ausgefüllten Fragebögen zu Tag 56 n (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a n (%)
PedsQL 4.0			
Körperlicher Bereich	10 (100)	7 (70)	1 (10)
Emotionaler Bereich	10 (100)	4 (40)	1 (10)
Sozialer Bereich	10 (100)	3 (30)	2 (20)
Schulischer Bereich	10 (100)	1 (10)	1 (10)
Gesamtscore	10 (100)	4 (40)	1 (10)
PedsQL 3.0 (Neuromuskuläres Modul)			
Neuromuskuläre Erkrankung	10 (100)	0 (0)	0 (0)
Kommunikation	10 (100)	2 (20)	2 (20)
Möglichkeiten der Familie	10 (100)	5 (50)	1 (10)
Gesamtscore	10 (100)	2 (20)	1 (10)
a: Dies entspricht einem Rohwert von ±15 Punkten. Quelle: [31] Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Nach Bewertung der Eltern / Stellvertreter wurde eine klinisch relevante Verbesserung bei 40 % der Patienten für den PedsQL 4.0-Gesamtscore zu Tag 56 beobachtet. Für die körperliche Funktionsskala zeigten 70 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung, während für die emotionale Funktionsskala 40 %, für die soziale Funktionsskala 30 % und für die schulische Funktionsskala 10 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung zu Tag 56 erreichten.

Nach der Beurteilung der Eltern/ Stellvertreter wurde in nahezu allen Funktionsskalen bei einem Patienten (10 %) und in der sozialen Funktionsskala bei zwei Patienten (20 %) eine Verschlechterung beobachtet.

Für den PedsQL 3.0-Gesamtscore wurde bei 20 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet, während für die Subskala *Möglichkeiten der Familie* 50 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung zeigten. Es gab keine klinisch relevante Verschlechterung in der Subskala *Neuromuskuläre Erkrankung*, während für die Subskala *Kommunikation* sowohl eine klinisch relevante Verbesserung als auch Verschlechterung bei 20 % der Patienten beobachtet wurde und für die Subskala *Möglichkeiten der Familie* ein Patient (10 %) eine klinisch relevante Verschlechterung zeigte.

Nach Beurteilung der Eltern/ Stellvertreter zeigte sich für jeweils einen Patienten (10 %) eine klinisch relevante Verschlechterung im PedsQL 3.0 und 4.0-Gesamtscore.

Die Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem PedsQL-Fragebogen sind insbesondere in den körperlichen Funktionsskalen deutlich ausgeprägt. Sowohl die Selbsteinschätzung der Kinder und Jugendlichen als auch die Bewertungen der Eltern/ Stellvertreter zeigen deutliche Verbesserungen in diesem Bereich, was auf eine positive Wirkung der Behandlung mit Mexiletin hinweist. Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz der Therapie für die körperliche Funktionsfähigkeit und das allgemeine Wohlbefinden der von NDM betroffenen Kinder und Jugendlichen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 können, wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, vollständig auf den deutschen Versorgungskontext angewendet werden.

4.3.2.3.3.4 Sicherheit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-83: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MEX-NM-301	Für den Endpunkt Sicherheit wurden in dieser Studie TEAE ausgewertet. Ein TEAE ist definiert als UE, das nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation auftritt oder dessen Schweregrad zunimmt.. Ein UE wurde als jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, das bei einem Patienten auftrat, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang. Dazu zählten Symptome, Krankheiten oder klinisch relevante Veränderungen von Laborwerten. Vorbestehende Erkrankungen galten nur als UEs, wenn sie sich verschlechterten, und abnormale Befunde wurden nur dokumentiert, wenn sie als signifikant eingestuft wurden. Ein SUE wurde wie folgt definiert: Es handelt sich um ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das bei jeder Dosierung eines Arzneimittels auftrat und eines der folgenden Kriterien erfüllte: • Führt zum Tod. • War lebensbedrohlich, wobei der Teilnehmer zum Zeitpunkt des Ereignisses einem unmittelbaren Todesrisiko ausgesetzt war (dies schließt Ereignisse aus, die in einer schwereren Form möglicherweise zum Tod geführt hätten). • Erforderte eine stationäre Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts. • Führt zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit. • War eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler. • Umfasste andere medizinisch wichtige Zustände. Zusätzlich wurde ein SUE, das gleichzeitig eine unerwartete Arzneimittelreaktion darstellte, als SUSAR bezeichnet. Diese Reaktionen waren durch ihre Art oder Schwere nicht mit den verfügbaren Produktinformationen konsistent und wurden gemäß den regulatorischen Anforderungen gemeldet. Therapieabbrüche aufgrund von UE erfolgten, wenn ein UE nach Einschätzung des Prüfarztes und/oder Sponsors einen dauerhaften Therapieabbruch notwendig machte. Die Analyse der Therapieabbrüche erfolgte durch eine deskriptive Zusammenfassung der UEs, die zu einem Abbruch führten. Die Kodierung der UE und SUE erfolgte nach MedDRA ab Version 22.1 und wurden nach PT SOC kategorisiert. Der Schweregrad der UE und SUE wurde anhand der CTCAE Version 5.0 beurteilt (Tabelle 4-4). Zeitpunkte der Erhebung Dieser Endpunkt wurde zum Screening, zur ersten Visite (Tag 0, Baseline), an den Tagen 14, 28, 42, 56 sowie sieben Tage nach dem Ende der Behandlung oder nach vorzeitiger Absetzung erhoben. Analysepopulation Die Sicherheitsanalysen basieren auf der modifizierten Sicherheitspopulation. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und ist beschränkt auf NDM-Patienten, gemäß der Zulassung. Dargestellte Analysen Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt

4.2.5.2.4 beschrieben. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt: • Anzahl an Patienten mit mindestens einem UE • Anzahl an Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Studienteilnehmern oder 1 % der Studienpopulation auftraten • Anzahl an Patienten mit mindestens einem milden UE (Grad 1) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • Anzahl an Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT (Grad 1), die bei mindestens 10 Studienteilnehmern oder 1 % der Studienpopulation auftraten
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEX-NM-301	hoch ^a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Generelle Einstufung aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb das Verzerrungspotenzial aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf Studienebene als hoch eingestuft wird. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-85: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MEX-NM-301 modifizierte Sicherheitspopulation	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE	
n (%)	10 (100 %)
Ja (%)	6 (60 %)
Nein (%)	4 (40 %)
Quelle: [31]	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-86: Anzahl an Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MEX-NM-301 modifizierte Sicherheitspopulation	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	2 (20 %)
Nasopharyngitis (PT)	2 (20 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3 (30 %)
Kopfschmerzen (PT)	2 (20 %)
Hypoästhesie (PT)	1 (10 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	1 (10 %)
Vertigo (PT)	1 (10 %)
Herzerkrankungen (SOC)	1 (10 %)
Palpitationen (PT)	1 (10 %)
Gefäßerkrankungen (SOC)	1 (10 %)
Blässe (PT)	1 (10 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	1 (10 %)

MEX-NM-301 modifizierte Sicherheitspopulation	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Asthma (PT)	1 (10 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	3 (30 %)
Abdominalschmerz (PT)	2 (20 %)
Diarrhö (PT)	1 (10 %)
Übelkeit (PT)	3 (30 %)
Erbrechen (PT)	1 (10 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	1 (10 %)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)	1 (10 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	1 (10 %)
Proteinurie (PT)	1 (10 %)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	1 (10 %)
Amenorrhö (PT)	1 (10 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	1 (10 %)
Asthenie (PT)	1 (10 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	1 (10 %)
Bänderzerrung (PT)	1 (10 %)
Quelle: [31]	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Unerwünschte Ereignisse (Grad 1)

Tabelle 4-87: Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE (Grad 1) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MEX-NM-301 modifizierte Sicherheitspopulation	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE (Grad 1)	
n (%)	10 (100 %)
Ja (%)	6 (60 %)
Nein (%)	4 (40 %)
Quelle: [31]	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

In der Studie MEX-NM-301 erlebten 60 % der Patienten mindestens ein UE. Bei der Behandlung mit Mexiletin wurden lediglich milde UE (Grad 1) festgestellt. Es traten keine SUE oder Therapieabbrüche auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach SOC betrafen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des Nervensystems, die jeweils bei 30 % der Patienten beobachtet wurden. Die am häufigsten berichteten PT waren Übelkeit, die bei 30 % der Patienten auftrat, und Kopfschmerzen, die bei 20 % der Patienten festgestellt wurden. Insgesamt weist Mexiletin ein günstiges Sicherheitsprofil mit ausschließlich milden und gut kontrollierbaren UE auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301 können, wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, vollständig auf den deutschen Versorgungskontext angewendet werden.

4.3.2.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Für die Studie MEX-NM-301 wurden aufgrund des Studiendesigns und der begrenzten Teilnehmerzahl keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Es handelt sich um eine einarmige Studie mit insgesamt 10 Patienten in der bewertungsrelevanten mITT. Angesichts der kleinen Studienpopulation sind Subgruppenanalysen gemäß den Vorgaben des G-BA nicht darstellbar, da der G-BA für Subgruppenanalysen eine Mindestanzahl von 10 Patienten pro Subgruppe fordert, um statistisch signifikante Ergebnisse sicherzustellen.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel (mit Registereinträgen)	Datenquellen
MEX-NM-301	An open-label, non-comparative study to evaluate the steady-state pharmacokinetics, safety, and efficacy of mexiletine in adolescents and children with myotonic disorders Registereinträge: [27-29]	Studienbericht [30] Zusätzliche Auswertungen [31]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Bei der vorgelegten Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine einarmige und unverblindete Studie der Evidenzstufe IV gemäß VerFO des G-BA. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie durch eine systematische bibliografische Literaturrecherche gewährleistet.

Studienqualität

Die herangezogene Studie wurde mittels TREND-Statement (siehe Anhang 4-E) beschrieben und anhand der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotentials (siehe Anhang 4-F) auf ihre Aussagesicherheit überprüft. Bei der in das Dossier eingeschlossenen Studie handelt es sich um eine einarmige Studie. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine

kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

Validität der Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens wurden Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Für die Operationalisierung kamen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Einsatz. Die untersuchten Endpunkte wurden mithilfe von validierten generischen sowie krankheitsspezifischen Instrumenten erfasst.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Mortalität

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

Morbidität

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden der Kategorie Morbidität zugeordnet: Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit einer VAS, Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit FPS-R, MBS, Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer, Augenschließ- und Handgriff-Myotonie sowie TUG-Test.

Patientenberichtete Myotonie-Symptome

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

Die Muskelsteifheit ist das Leitsymptom der NDM-Patienten und führt bei einem Großteil der Betroffenen zu einer deutlichen Einschränkung der Mobilität und Alltagsbewältigung [2-4]. Darüber hinaus stellen ausgeprägte Schmerzen sowie Schwäche und Müdigkeit zentrale Beschwerden dar, die die Lebensqualität der Patienten oftmals erheblich beeinträchtigen [4; 5]. Die Symptome haben nicht nur physische, sondern auch emotionale und soziale Auswirkungen, da die pädiatrischen Patienten häufig Schwierigkeiten haben, alltägliche Aktivitäten zu bewältigen und am sozialen sowie schulischen Leben teilzunehmen [6; 7]. Eine konsequente symptomatische Behandlung ist daher von zentraler Bedeutung, um Funktionseinschränkungen zu reduzieren, Teilhabe zu ermöglichen und die langfristige Prognose zu verbessern.

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

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

Verschlechterung der Muskelsteifheit sowie der Schmerzen beobachtet. Zwei Patienten (25 %) berichteten für die Schwäche und Müdigkeit eine klinisch relevante Verschlechterung.

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

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

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

MBS

Die MBS ist ein wichtiges, patientenrelevantes Instrument zur Bewertung der Auswirkungen von myotonischen Erkrankungen auf die alltäglichen Aktivitäten der Patienten. Die Erhebung

der MBS erfolgt, indem die Patienten eine von sechs vorgegebenen Aussagen, die den Einfluss der Muskelsteifheit auf ihr tägliches Leben am besten beschreiben [8], auswählen.

In der Studie MEX-NM-301 verbesserte sich der durchschnittliche MBS-Score unter der Behandlung von Mexiletin. Zu Tag 56 konnte eine numerische Verbesserung von -1,10 Punkten (SD: 1,370) im patientenberichteten MBS-Score gegenüber Baseline beobachtet werden. Insgesamt erreichten 60 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im MBS-Score im Verlauf der Studie. Eine klinisch relevante Verschlechterung im MBS-Score wurde lediglich für einen Patienten (10 %) beobachtet.

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

Körperliche Funktionalität

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

Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer

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

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

Augenschließ- und Handgriff-Myotonie

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

Während keine Verbesserung der Augenmyotonie im Verlauf der Studie MEX-NM-301 unter der Behandlung von Mexiletin beobachtet werden konnte, verkürzte sich die Zeit, die benötigt wurde, um eine zuvor fest geschlossene Faust zu öffnen. Im Durchschnitt benötigten die Patienten bei der letzten Erhebung an Tag 56 etwa ein Fünftel weniger Zeit als zu Beginn der Studie, um die Faust zu lösen (-0,34 Sekunden [SD: 1,417] zu Tag 56 gegenüber Baseline). Das Ergebnis der schnelleren Öffnung des Handgriffs gemessen nach Zeit unterstützt die

Beobachtungen des Handgriff-Myotonie-Tests, der mithilfe des Griff-Dynamometers gemessen wurde. Die Ergebnisse beider Tests deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Mexiletin die Handfunktion der pädiatrischen Patienten verbessert, was entscheidend für die Selbstständigkeit der Kinder und Jugendlichen sein kann, da dadurch alltägliche Aktivitäten wie Essen, Ankleiden, Spielen, Schreiben und die eigene Körperhygiene erleichtert werden.

TUG-Test

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

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

Die geringen Verbesserungen im TUG-Test lassen sich dadurch erklären, dass die pädiatrischen Patienten bereits zu Studienbeginn niedrige Baseline-Werte aufwiesen. Im Durchschnitt benötigten die Patienten zu Baseline 7,83 Sekunden (SD: 1,952) für die Absolvierung des TUG-Tests, was unter der Grenze von ≤ 10 Sekunden liegt, ab der von einer Mobilitätseinschränkung ausgegangen wird [9]. Zu beachten ist, dass der TUG-Test ursprünglich entwickelt wurde, um die grundlegende funktionelle Mobilität von gebrechlichen älteren Menschen zu überprüfen. Die ≤ 10 -Sekunden-Grenze wurde daher nicht spezifisch für Kinder und Jugendliche validiert. Im Vergleich dazu benötigen gesunde Kinder im Durchschnitt 5,61 Sekunden (SD: 1,06) für die Durchführung des TUG-Tests [10]. Die verkürzte durchschnittliche Zeit für die Durchführung des TUG-Tests in der MEX-NM-301 Studie deutet auf eine Verbesserung der körperlichen Funktion und Mobilität hin, wobei der Spielraum für signifikante messbare Veränderungen aufgrund der bereits niedrigen Ausgangswerte begrenzt war.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MEX-NM-301 der Endpunkt PedsQL erhoben und die Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt.

PedsQL

Der PedsQL ist ein wissenschaftlich validiertes Instrument für die patientenberichtete Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wurde in der Version 4.0 (Generic Core Scales) zusammen mit dem neuromuskulären Modul (Version 3.0) in der Studie verwendet. Der PedsQL und das dazugehörige neuromuskuläre Modul bestehen aus spezifischen multidimensionalen Likert-Skalen, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Ansätze zur Bewertung der Lebensqualität integrieren. Der PedsQL 4.0 Generic Core Scales bewertet die letzten vier Wochen und umfasst 23 Fragen, die in eine Gesamtskala sowie vier Funktionsskalen der folgenden Domänen unterteilt werden: körperlicher Bereich, emotionaler Bereich, sozialer Bereich und schulischer Bereich. Der PedsQL 3.0 Neuromuskuläres Modul bewertet ebenfalls die letzten vier Wochen und umfasst 25 Fragen, die in eine Gesamtskala sowie drei Subskalen unterteilt werden: neuromuskuläre Erkrankung, Kommunikation und Möglichkeiten der Familie. Die Antwortmöglichkeiten bestehen aus einer Skala von 0 bis 4, wobei ein höherer Wert ein schlechteres Ergebnis darstellt. Die Items werden entgegengesetzt bewertet und linear auf einer 0 - 100-Skala transformiert, sodass ein hoher Gesamtscore auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hindeutet. Es stehen altersspezifische Fragebögen zur Verfügung. Die Bewertung der PedsQL-Fragebögen erfolgt durch die pädiatrischen Patienten selbst und wurde zusätzlich von deren Eltern bzw. Stellvertreter beantwortet.

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

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

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

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie MEX-NM-301, dass die Behandlung mit Mexiletin zu deutlichen Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von pädiatrischen Patienten mit NDM führt, wie die Ergebnisse des PedsQL demonstrieren. Die Ergebnisse der Befragung der Eltern/Stellvertreter unterstützen die positiven Bewertungen der pädiatrischen Patienten, auch wenn das Ausmaß der Verbesserungen in der elterlichen Beurteilung weniger ausgeprägt ist. Beide Perspektiven zeigen dennoch übereinstimmend, dass Mexiletin die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit NDM verbessert. Insbesondere für die körperliche Funktionsskala wurde die größte Verbesserung beobachtet, was darauf hindeutet, dass die Kinder und Jugendlichen unter Mexiletin eine gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erfahren. Die Tatsache, dass 50 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im Gesamtscore und 70 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung in der körperlichen Funktionsskala des PedsQL 4.0 erreichten, unterstreicht die positive Wirkung der Therapie auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten.

Sicherheit

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

Die berichteten UE stehen im Einklang mit der Fachinformation und konnten im Rahmen der Behandlung in der Regel gut kontrolliert werden [11]. Darüber hinaus waren die während der Behandlung mit Mexiletin aufgetretenen Ereignisse und deren Häufigkeit vergleichbar mit den Ergebnissen der Studien, die die symptomatische Behandlung mit Mexiletin von erwachsenen NDM-Patienten untersuchen [12]. Somit entspricht das Sicherheitsprofil von Mexiletin dem bekannten Sicherheitsprofil der erwachsenen NDM-Patienten. Insgesamt weist Mexiletin ein günstiges Sicherheitsprofil mit ausschließlich milden und gut kontrollierbaren UE auf, wodurch die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Mexiletin als sicher eingestuft werden kann.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

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

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

Mit der vorliegenden Studie MEX-NM-301 stehen für die NDM im Kindesalter erstmals klinische Daten zur Verfügung, die konsistente symptomatische Verbesserungen in mehreren patientenrelevanten Endpunkten zeigen und damit einen Anhaltspunkt für einen klinisch therapierelevanten Nutzen liefern. In der Gesamtschau aller betrachteten Aspekte, der Datenlage, der Seltenheit der Erkrankung sowie des hohen therapeutischen Bedarfs und unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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 (1) S. 11 des SGB V und § 12 der VerfO des 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 zVT nicht erforderlich. Im Fall von Mexiletin erfolgt die Bewertung basierend auf der nicht kontrollierten Zulassungsstudie MEX-NM-301. Es handelt sich um die für das vorliegende Anwendungsgebiet verfügbare Evidenz. Es wurden keine weiteren relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, für die Ergebnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbar sind.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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 [Zugriff am 26.05.2025].
2. 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.
3. Schneider-Gold C., W. F. 2023. Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen, S1-Leitlinie.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. Hammarén, E., Kjellby-Wendt, G. & Lindberg, C. 2005. Quantification of mobility impairment and self-assessment of stiffness in patients with myotonia congenita by the physiotherapist. *Neuromuscul Disord*, 15, 610–7.
9. Podsiadlo, D. & Richardson, S. 1991. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*, 39, 142–8.
10. Nicolini-Panisson, R. D. & Donadio, M. V. 2014. Normative values for the Timed 'Up and Go' test in children and adolescents and validation for individuals with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 56, 490–7.
11. European Medicine Agency (EMA) 2026. Namuscla (Mexiletin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Mexiletin.
13. Lupin Europe GmbH 2020. 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 Protocol.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe - zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mexiletin.
15. Tsze, D. S., von Baeyer, C. L., Bulloch, B. & Dayan, P. S. 2013. Validation of self-report pain scales in children. *Pediatrics*, 132, e971–9.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. 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 - Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie)
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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 - Burosumab.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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 - Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Monaten)).

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-205 Mexilitinhydrochlorid zur symptomatischen Behandlung der Myotonie.
20. Moxley III, R. T., Logigian, E. L., Martens, W. B., Annis, C. L., Pandya, S., Moxley IV, R. T., Barbieri, C. A., Dilek, N., Wiegner, A. W. & Thornton, C. A. 2007. Computerized hand grip myometry reliably measures myotonia and muscle strength in myotonic dystrophy (DM1). *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 36, 320–8.
21. Logigian, E., Martens, W., Moxley IV, R., McDermott, M., Dilek, N., Wiegner, A., Pearson, A., Barbieri, C., Annis, C. & Thornton, C. 2010. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*, 74, 1441–8.
22. Statland, J. M., Bundy, B. N., Wang, Y., Trivedi, J. R., Raja Rayan, D., Herbelin, L., Donlan, M., McLin, R., Eichinger, K. J. & Findlater, K. 2012. A quantitative measure of handgrip myotonia in non-dystrophic myotonia. *Muscle & nerve*, 46, 482–9.
23. Trip, J., Drost, G., Ginjaar, H., Nieman, F., Van Der Kooi, A., de Visser, M., van Engelen, B. & Faber, C. 2009. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80, 647–52.
24. Bennell, K., Dobson, F. & Hinman, R. 2011. Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S350–70.
25. Christopher, A., Kraft, E., Olenick, H., Kiesling, R. & Doty, A. 2021. The reliability and validity of the Timed Up and Go as a clinical tool in individuals with and without disabilities across a lifespan: a systematic review. *Disabil Rehabil*, 43, 1799–813.
26. Cruz, K. L. T., Santos, I. C. S., de Jesus Alves de Baptista, C. R. & Mattiello-Sverzut, A. C. 2024. Quality of life assessment instruments in children and adolescents with neuromuscular diseases: a systematic scoping review. *Health Qual Life Outcomes*, 22, 18.
27. Registereintrag ClinicalTrials.gov (CT) - Lupin Ltd. 2020. An Open-label, Non-Comparative Study to Evaluate the Steady-State Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Mexiletine in Adolescents and Children With Myotonic Disorders. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624750>.
28. Registereintrag EU Clinical Trials Register (EUCTR) - Lupin Europe GmbH 2020. An Open-label, non-Comparative Study to Evaluate the Steady-State Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Mexiletine in Adolescents and Children with Myotonic Disorders - Trial protocol. 2019-003757-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003757-28.
29. Registereintrag EU Clinical Trials Register (EUCTR) - Lupin Europe GmbH 2020. An Open-label, non-Comparative Study to Evaluate the Steady-State Pharmacokinetics,

Safety, and Efficacy of Mexiletine in Adolescents and Children with Myotonic Disorders - Trial results. 2019-003757-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003757-28.

30. 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
31. Lupin Europe GmbH 2026. Zusatzanalysen-Dokument für die G-BA-Einreichung.
32. Iannaccone, S. T., Hynan, L. S., Morton, A., Buchanan, R., Limbers, C. A. & Varni, J. W. 2009. The PedsQL™ in pediatric patients with spinal muscular atrophy: feasibility, reliability, and validity of the pediatric quality of life inventory™ generic core scales and neuromuscular module. *Neuromuscular Disorders*, 19, 805–12.
33. Varni, J. W., Seid, M., Knight, T. S., Uzark, K. & Szer, I. S. 2002. The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *Journal of behavioral medicine*, 25, 175–93.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-89: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Medline

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	24.03.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Mexiletine"[Mesh]	1465
#2	Mexiletine[tiab] OR Mexiletene[tiab] OR Mexitil[tiab] OR Mexityl[tiab] OR "KO-1173"[tiab] OR "KO 1173"[tiab] OR KO1173[tiab] OR "KOE-1173"[tiab] OR "KOE 1173"[tiab] OR KOE1173[tiab]	1968
#3	#1 OR #2	2180
#4	"Myotonia"[Mesh]	1274
#5	myotonia[tiab] OR myotonias[tiab] OR myotonic[tiab]	9351
#6	#4 OR #5	9706
#7	#3 AND #6	164

Tabelle 4-90: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	24.03.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Mexiletine] explode all trees	173
#2	Mexiletine:ti,ab,kw OR Mexiletene:ti,ab,kw OR Mexitil:ti,ab,kw OR Mexityl:ti,ab,kw OR "KO-1173":ti,ab,kw OR "KO 1173":ti,ab,kw OR KO1173:ti,ab,kw OR "KOE-1173":ti,ab,kw OR "KOE 1173":ti,ab,kw OR KOE1173:ti,ab,kw	348
#3	#1 OR #2	348
#4	MeSH descriptor: [Myotonia] explode all trees	26
#5	myotonia:ti,ab,kw OR myotonias:ti,ab,kw OR myotonic:ti,ab,kw	294
#6	#4 OR #5	294
#7	#3 AND #6	48

Cochrane Reviews	1
Cochrane Protocols	0
Trials	47
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-91: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Medline

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	24.03.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Mexiletine"[Mesh]	1465
#2	Mexiletine[tiab] OR Mexiletene[tiab] OR Mexitil[tiab] OR Mexityl[tiab] OR "KO-1173"[tiab] OR "KO 1173"[tiab] OR KO1173[tiab] OR "KOE-1173"[tiab] OR "KOE 1173"[tiab] OR KOE1173[tiab]	1968
#3	#1 OR #2	2180
#4	"Myotonia"[Mesh]	1274
#5	myotonia[tiab] OR myotonias[tiab] OR myotonic[tiab]	9351
#6	#4 OR #5	9706
#7	#3 AND #6	164

Tabelle 4-92: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	24.03.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Mexiletine] explode all trees	173
#2	Mexiletine:ti,ab,kw OR Mexiletene:ti,ab,kw OR Mexitil:ti,ab,kw OR Mexityl:ti,ab,kw OR "KO-1173":ti,ab,kw OR "KO 1173":ti,ab,kw OR KO1173:ti,ab,kw OR "KOE-1173":ti,ab,kw OR "KOE 1173":ti,ab,kw OR KOE1173:ti,ab,kw	348
#3	#1 OR #2	348
#4	MeSH descriptor: [Myotonia] explode all trees	26
#5	myotonia:ti,ab,kw OR myotonias:ti,ab,kw OR myotonic:ti,ab,kw	294
#6	#4 OR #5	294
#7	#3 AND #6	48

Cochrane Reviews	1
Cochrane Protocols	0
Trials	47
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-93: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.03.2026
Suchstrategie	Condition/disease: myotonia OR myotonias OR myotonic Other terms: Intervention/treatment: Mexiletine OR Mexiletene OR Mexitil OR Mexityl OR "KO-1173" OR "KO 1173" OR KO1173 OR "KOE-1173" OR "KOE 1173" OR KOE1173 Study type: Keine Einschränkungen
Treffer	14

Tabelle 4-94: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken –
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.03.2026
Suchstrategie	(Mexiletine OR Mexiletene OR Mexitil OR Mexityl OR "KO-1173" OR "KO 1173" OR KO1173 OR "KOE-1173" OR "KOE 1173" OR KOE1173) AND (myotonia OR myotonias OR myotonic)
Treffer	7

Tabelle 4-95: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken –
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS

Studienregister	24.03.2026
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.01.2026
Suchstrategie	Contain all of these terms: Contain any of these terms: Mexiletine, Mexiletene, Mexitil, Mexityl Does not contain any of these terms:
Treffer	4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-96: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.03.2026
Suchstrategie	Condition/disease: myotonia OR myotonias OR myotonic Other terms: Intervention/treatment: Mexiletine OR Mexiletene OR Mexitil OR Mexityl OR "KO-1173" OR "KO 1173" OR KO1173 OR "KOE-1173" OR "KOE 1173" OR KOE1173 Study type: Keine Einschränkungen
Treffer	14

Tabelle 4-97: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.03.2026
Suchstrategie	(Mexiletine OR Mexiletene OR Mexitil OR Mexityl OR "KO-1173" OR "KO 1173" OR KO1173 OR "KOE-1173" OR "KOE 1173" OR KOE1173) AND (myotonia OR myotonias OR myotonic)
Treffer	7

Tabelle 4-98: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS

Studienregister	24.03.2026
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.01.2026
Suchstrategie	Contain all of these terms: Contain any of these terms: Mexiletine, Mexiletene, Mexitil, Mexityl Does not contain any of these terms:
Treffer	4

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-99: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (RCT)

Nr.	Autor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
1	Statland, J.M., et al.	Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial	2012	A7 - Publikationstyp
2	Stunnenberg, B.C., et al.	Combined N-of-1 trials to investigate mexiletine in non-dystrophic myotonia using a Bayesian approach, study rationale and protocol	2015	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-100: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (weitere Untersuchungen)

Nr.	Autor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
1	Al-Ghamdi, F., et al.	Spectrum of Nondystrophic Skeletal Muscle Channelopathies in Children	2017	A7 - Publikationstyp
2	Brugnoni, R., et al.	Pharmacogenetic pilot study of CYP2D6 and CYP1A2 genes in Italian patients with non-dystrophic myotonia and myotonic dystrophy treated with mexiletine	2025	A1 - Patientenpopulation
3	Modoni, A., et al.	Long-Term Safety and Usefulness of Mexiletine in a Large Cohort of Patients Affected by Non-dystrophic Myotonias	2020	A7 - Publikationstyp
4	Statland, J.M., et al.	Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial	2012	A7 - Publikationstyp
5	Stunnenberg, B.C., et al.	Combined N-of-1 trials to investigate mexiletine in non-dystrophic myotonia using a Bayesian approach, study rationale and protocol	2015	A1 - Patientenpopulation
6	Trivedi, J.R., et al.	Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes	2013	A1 - Patientenpopulation
7	Wang, Q., et al.	The Clinical, Myopathological, and Genetic Analysis of 20 Patients With Non-dystrophic Myotonia	2022	A4 - Endpunkte

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-101: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT

CT (RCT)					
Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	NCT07154654	Prospective, Long Term, Observational Study (Patient Registry) of Paediatric Myotonic Disorders From Birth to Less Than Six Years of Age Who Are Treated With Mexiletine (PEGASUS Study)	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07154654	A3 - Vergleichstherapie
2	NCT07097701	An Open-Label, Randomized, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mexiletine PR Compared to Mexiletine IR in Patients With Non-Dystrophic Myotonias (ACHILLES Study)	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07097701	A8 - Studienstatus
3	NCT06549400	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Once Daily Mexiletine PR in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2 Who Have Completed the MEX-DM-302 Study (ATLAS Study)	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06549400	A1 - Patientenpopulation
4	NCT06523400	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Investigate the Efficacy and Safety of Once Daily Mexiletine PR During 26 Weeks of Treatment in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2 (Phase 3)	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06523400	A1 - Patientenpopulation
5	NCT05639257	Treatment of Myotonia - Lamotrigine Versus Namuscla	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05639257	A1 - Patientenpopulation

CT (RCT)					
Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
6	NCT05017155	A Phase III, Randomised, Double Blinded, Head-to-head, Single-site, Cross-over Trial of Lamotrigine Versus Mexiletine for Non-dystrophic Myotonias	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05017155	A1 - Patientenpopulation
7	NCT04700046	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mexiletine During 26 Weeks of Treatment in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2 [The MIND Study]	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700046	A1 - Patientenpopulation
8	NCT04624750	An Open-label, Non-Comparative Study to Evaluate the Steady-State Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Mexiletine in Adolescents and Children With Myotonic Disorders	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624750	A5 - Studiendesign
9	NCT04622553	Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine in Paediatric Patients With Myotonic Disorders Who Have Completed the MEX-NM-301 Study	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622553	A5 - Studiendesign
10	NCT04616807	An Observational Study to Describe the Long-term Safety and Effectiveness of Namuscla in the Symptomatic Management of Myotonia in Adult Patients With Non-dystrophic Myotonic Disorders	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04616807	A1 - Patientenpopulation
11	NCT02336477	Efficacy and Safety of Mexiletine in Non-dystrophic Myotonias	2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02336477	A1 - Patientenpopulation
12	NCT02045667	Combining N-of-1 Trials to Estimate Population Clinical and Cost-effectiveness of Drugs Using Bayesian Hierarchical Modeling. The Case of Mexiletine for Patients With Non-Dystrophic Myotonia	2013	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02045667	A1 - Patientenpopulation
13	NCT01406873	A Randomized, Placebo Controlled, Clinical Efficacy Trial of Mexiletine for Myotonic Dystrophy Type-1 (DM1)	2011	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01406873	A1 - Patientenpopulation
14	NCT00832000	Phase II Therapeutic Trial of Mexiletine in Non-Dystrophic Myotonia	2009	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00832000	A7 - Publikationstyp

Tabelle 4-102: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR

EUCTR (RCT)					
Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	2010-020923-37	Etude de l'efficacité et de la tolérance de la mexiletine dans les myotonies non dystrophiques	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020923-37	A1 - Patientenpopulation
2	2014-002627-10	A randomized, double-blind, controlled, monocenter, pivotal phase IIb study to evaluate the efficacy and safety of riluzole versus mexiletine in patients with non dystrophic myotonia mutated in SCN	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002627-10	A1 - Patientenpopulation
3	2019-003757-28	An Open-label, non-Comparative Study to Evaluate the Steady-State Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Mexiletine in Adolescents and Children with Myotonic Disorders	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003757-28	A5 - Studiendesign
4	2019-003758-97	Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine in Paediatric Patients with Myotonic Disorders Who Have Completed MEX-NM-301 and MEX-NM-302 Studies	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003758-97	A5 - Studiendesign
5	2010-024026-38	Combining N-of-1 trials to estimate population clinical effectiveness of drugs using Bayesian hierarchical modeling. The case of Mexilitin for patients with Non-Dystrophic Myotonia	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024026-38	A1 - Patientenpopulation
6	2021-003784-94	Treatment of Myotonia - Lamotrigine versus Namuscla	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003784-94	A1 - Patientenpopulation
7	2009-011184-36	A Phase II Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy of Mexiletine in Patients with Non-Dystrophic Myotonia	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011184-36	A1 - Patientenpopulation

Tabelle 4-103: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS

CTIS (RCT)					
Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	2024-513484-89-00	Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine in Paediatric Patients with Myotonic Disorders Who Have Completed MEX-NM-301.	2024	https://euclinaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513484-89-00?lang=en	A5 - Studiendesign
2	2024-514970-27-00	An Open-Label, Randomized, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mexiletine PR compared to Mexiletine IR in Patients with Non-Dystrophic Myotonias (ACHILLES study)	2025	https://euclinaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514970-27-00?lang=en	A8 - Studienstatus
3	2024-511179-13-00	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Investigate the Efficacy and Safety of Once Daily Mexiletine PR During 26 Weeks of Treatment in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2	2025	https://euclinaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511179-13-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation
4	2024-511178-66-00	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Once Daily Mexiletine PR in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2 who have completed the MEX-DM-302 Study.	2025	https://euclinaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511178-66-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-104: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT

CT (weitere Untersuchungen)					
Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	NCT07154654	Prospective, Long Term, Observational Study (Patient Registry) of Paediatric Myotonic Disorders From Birth to Less Than Six Years of Age Who Are Treated With Mexiletine (PEGASUS Study)	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07154654	A1 - Patientenpopulation
2	NCT07097701	An Open-Label, Randomized, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mexiletine PR Compared to Mexiletine IR in Patients With Non-Dystrophic Myotonias (ACHILLES Study)	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07097701	A8 - Studienstatus
3	NCT06549400	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Once Daily Mexiletine PR in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2 Who Have Completed the MEX-DM-302 Study (ATLAS Study)	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06549400	A1 - Patientenpopulation
4	NCT06523400	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Investigate the Efficacy and Safety of Once Daily Mexiletine PR During 26 Weeks of Treatment in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2 (Phase 3)	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06523400	A1 - Patientenpopulation
5	NCT05639257	Treatment of Myotonia - Lamotrigine Versus Namuscla	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05639257	A1 - Patientenpopulation
6	NCT05017155	A Phase III, Randomised, Double Blinded, Head-to-head, Single-site, Cross-over Trial of Lamotrigine Versus Mexiletine for Non-dystrophic Myotonias	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05017155	A1 - Patientenpopulation
7	NCT04700046	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mexiletine During 26 Weeks of Treatment in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2 [The MIND Study]	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700046	A1 - Patientenpopulation
8	NCT04624750	An Open-label, Non-Comparative Study to Evaluate the Steady-State Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Mexiletine in Adolescents and Children With Myotonic Disorders	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624750	eingeschlossen

CT (weitere Untersuchungen)					
Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
9	NCT04622553	Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine in Paediatric Patients With Myotonic Disorders Who Have Completed the MEX-NM-301 Study	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622553	A8 - Studienstatus
10	NCT04616807	An Observational Study to Describe the Long-term Safety and Effectiveness of Namuscla in the Symptomatic Management of Myotonia in Adult Patients With Non-dystrophic Myotonic Disorders	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04616807	A1 - Patientenpopulation
11	NCT02336477	Efficacy and Safety of Mexiletine in Non-dystrophic Myotonias	2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02336477	A1 - Patientenpopulation
12	NCT02045667	Combining N-of-1 Trials to Estimate Population Clinical and Cost-effectiveness of Drugs Using Bayesian Hierarchical Modeling. The Case of Mexiletine for Patients With Non-Dystrophic Myotonia	2013	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02045667	A1 - Patientenpopulation
13	NCT01406873	A Randomized, Placebo Controlled, Clinical Efficacy Trial of Mexiletine for Myotonic Dystrophy Type-1 (DM1)	2011	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01406873	A1 - Patientenpopulation
14	NCT00832000	Phase II Therapeutic Trial of Mexiletine in Non-Dystrophic Myotonia	2009	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00832000	A7 - Publikationstyp

Tabelle 4-105: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR

EUCTR (weitere Untersuchungen)					
Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	2010-020923-37	Etude de l'efficacité et de la tolérance de la mexiletine dans les myotonies non dystrophiques	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020923-37	A1 - Patientenpopulation
2	2014-002627-10	A randomized, double-blind, controlled, monocenter, pivotal phase IIb study to evaluate the efficacy and safety of riluzole versus mexiletine in patients with non dystrophic myotonia mutated in SCN	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002627-10	A1 - Patientenpopulation
3	2019-003757-28	An Open-label, non-Comparative Study to Evaluate the Steady-State Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Mexiletine in Adolescents and Children with Myotonic Disorders	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003757-28	eingeschlossen
4	2019-003758-97	Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine in Paediatric Patients with Myotonic Disorders Who Have Completed MEX-NM-301 and MEX-NM-302 Studies	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003758-97	A8 - Studienstatus
5	2010-024026-38	Combining N-of-1 trials to estimate population clinical effectiveness of drugs using Bayesian hierarchical modeling. The case of Mexilitin for patients with Non-Dystrophic Myotonia	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024026-38	A1 - Patientenpopulation
6	2021-003784-94	Treatment of Myotonia - Lamotrigine versus Namuscla	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003784-94	A1 - Patientenpopulation
7	2009-011184-36	A Phase II Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy of Mexiletine in Patients with Non-Dystrophic Myotonia	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011184-36	A1 - Patientenpopulation

Tabelle 4-106: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS

CTIS (weitere Untersuchungen)					
Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	2024-513484-89-00	Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine in Paediatric Patients with Myotonic Disorders Who Have Completed MEX-NM-301.	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513484-89-00?lang=en	A8 - Studienstatus
2	2024-514970-27-00	An Open-Label, Randomized, Cross-Over Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mexiletine PR compared to Mexiletine IR in Patients with Non-Dystrophic Myotonias (ACHILLES study)	2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514970-27-00?lang=en	A8 - Studienstatus
3	2024-511179-13-00	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Investigate the Efficacy and Safety of Once Daily Mexiletine PR During 26 Weeks of Treatment in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2	2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511179-13-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation
4	2024-511178-66-00	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Once Daily Mexiletine PR in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2 who have completed the MEX-DM-302 Study.	2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511178-66-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MEX-NM-301 nach TREND-Statement

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Die Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Mexiletin bei pädiatrischen Patienten mit NDM. Insgesamt wurden 12 Patienten in die Studie eingeschlossen und nach Alter stratifiziert: • Kohorte 1: Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren • Kohorte 2: Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren. Einschlusskriterien: 1. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 6 bis <18 Jahren, die in der Lage sind, die Studienanforderungen zu erfüllen. 2. Genetisch bestätigte Diagnose einer NDM oder DM (Typ 1 oder 2). 3. Vorhandensein klinischer Symptome der Myotonie (z. B. Handgriffmyotonie, Myotonie in den Beinmuskeln oder andere Myotoniesymptome). 4. Keine signifikanten kardialen Anomalien, basierend auf der Beurteilung eines Kardiologen mittels Elektrokardiogramm und Echokardiogramm, durchgeführt innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie (falls nicht innerhalb von 3 Monaten vor der Studie durchgeführt, werden diese Untersuchungen beim Screening durchgeführt). 5. Keine Vorgeschichte einer signifikanten Lebererkrankung. 6. Patienten, die bereits Mexiletin erhalten, stimmen zu, die Behandlung mindestens 7 Tage

		vor Beginn der Behandlung mit Namuscla zu beenden. 7. Patienten, die andere antimyotonische Behandlungen erhalten, stimmen zu, die Behandlung für mindestens das 7-fache der Halbwertszeit des jeweiligen Medikaments zu beenden. 8. Laboruntersuchungen für Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse beim Screening liegen im normalen Bereich oder zeigen keine klinisch relevanten abnormalen Werte, wie vom Prüfarzt beurteilt. 9. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen eine akzeptable Form der Empfängnisverhütung anwenden, wie vom Prüfarzt bestimmt (z. B. orale Kontrazeptiva, implantierbare, injizierbare/transdermale hormonelle Kontrazeptiva, Intrauterinpeppar, Barrieremethoden), eine Tubenligatur durchgeführt haben, einen vasktomierten Partner haben oder Abstinenz praktizieren. 10. Patienten müssen in der Lage sein, ihre Zustimmung zur Studienteilnahme zu geben, und ein Elternteil oder gesetzlicher Vormund muss vor Studienbeginn eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen. Ausschlusskriterien: 1. Jegliche Kontraindikation für Mexiletin gemäß der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SmPC): a. Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. b. Überempfindlichkeit gegenüber einem Lokalanästhetikum. c. Ventrikuläre Tachyarrhythmie. d. Vollständiger Herzblock (Atrioventrikular [AV]-Block dritten Grades) oder jeglicher Herzblock, der sich zu einem vollständigen Herzblock entwickeln könnte (z. B. AV-Block ersten Grades mit stark verlängertem PR-Intervall (≥ 200 ms) und/oder breitem QRS-Komplex (≥ 120 ms), AV-Block zweiten Grades, Schenkelblock, bifaszikulärer oder trifaszikulärer Block). e. QT-Intervall >450 ms. f. Myokardinfarkt (akut oder vergangen) oder abnormale Q-Wellen. g. Symptomatische koronare Herzkrankheit. h. Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion <50 %.
--	--	--

		i. Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder atriale Tachyarrhythmien. j. Dysfunktion des Sinusknotens (einschließlich einer Sinusfrequenz <50 bpm). k. Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren (z. B. Klasse Ia, Ic, III Antiarrhythmika): Die gleichzeitige Verabreichung 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 für potenziell tödliche Torsades de Pointes. l. Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit engem therapeutischem Index. 2. Andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die die Bewertung der Studienmessungen beeinträchtigen könnten. 3. Jegliche klinisch signifikante Erkrankung, Laborbefunde, Elektrokardiogramm oder andere klinische Symptome, die nach Ansicht des Prüfarztes die optimale Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen könnten. 4. Starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP2D6 oder CYP1A2 innerhalb von 7 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments. 5. Jegliche gleichzeitige Erkrankung oder Medikamente, die die Muskelfunktion beeinträchtigen könnten. 6. Epilepsie oder Diabetes mellitus, der eine Behandlung mit Insulin erfordert. 7. Schwangerschaft oder Stillzeit. 8. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. Studienorte: Die Studie wurde an zwei klinischen Forschungszentren in Frankreich durchgeführt. Rekrutierung: Die Rekrutierung erfolgte schrittweise in zwei Kohorten: Kohorte 1 (12 bis < 18 Jahre) wurde zuerst eingeschlossen, gefolgt von Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre), nachdem die Sicherheit in Kohorte 1 durch das DSMB
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bestätigt wurde. Die Rekrutierung fand an mehreren spezialisierten Studienzentren statt, und die Patienten wurden ambulant behandelt.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Die Intervention bestand aus der oralen Gabe von Mexiletin (Namuscla®) in Kapselform. Die Anfangsdosis basierte auf dem Körpergewicht der Patienten und wurde nach Ermessen des Prüferarztes erhöht, abhängig von dem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit. Die Behandlung begann mit einer einmal täglichen Gabe und wurde alle 14 Tage auf zweimal täglich und schließlich auf dreimal täglich gesteigert. Die Gesamtdosis variierte je nach Körpergewicht: • 20 < 30 kg: 62 mg (Woche 1 – 2), 124 mg (Woche 3 – 4), 186 mg (Woche 5 – 8) • 30 < 40 kg: 83 mg (Woche 1 – 2), 166 mg (Woche 3 – 4), 249 mg (Woche 5 – 8) • 40 < 60 kg: 124 mg (Woche 1 – 2), 248 mg (Woche 3 – 4), 372 mg (Woche 5 – 8) • ≥ 60 kg: 167 mg (Woche 1 – 2), 333 mg (Woche 3 – 4), 500 mg (Woche 5 – 8) Die Patienten wurden angewiesen, die Kapseln mit Mahlzeiten und zur gleichen Uhrzeit einzunehmen und die Einhaltung der Medikation wurde durch Patiententagebücher überwacht.
5	Studienziel	Die primären Studienziele der Studie waren: • Die Sicherheit von Mexiletin bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und Kindern (6 bis < 12 Jahre) mit myotonen Erkrankungen zu bewerten. • Die Wirksamkeit von Mexiletin bei der Behandlung von myotonen Erkrankungen zu untersuchen. Die sekundären Studienziele umfassten: • Die Bewertung der Wirksamkeit von Mexiletin anhand von patientenberichteten Ergebnissen. • Die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mexiletin mittels der Clinical Global Impression-Skalen. • Die Ermittlung von Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem PedsQL und zugehörigem Neuromuskulärem Modul. • Die Bestimmung der Steady-State-PK von Mexiletin bei Kindern (6 bis < 12 Jahre) und Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre). • Die Bewertung der Akzeptanz der Kapselformulierung. • Die Untersuchung der Schmackhaftigkeit alternativer Verabreichungsformen (Kapselinhalt mit Milch/Saft oder auf Joghurt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gestreut) anhand einer 5-Punkte-Gesichtsskala, korreliert mit einer 100-Punkte-VAS.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Die Bewertung der Wirksamkeit von Mexiletin erfolgte anhand von patientenberichteten Ergebnissen. Dazu wurden folgende Erhebungsinstrumente verwendet: • Muskelsteifheit, Schmerz sowie Schwäche und Müdigkeit, berichtet über die VAS für Patienten ≥ 8 Jahren und die FPS-R für Patienten < 8 Jahren • Die MBS wurde verwendet, um den Einfluss der Muskelsteifheit auf das tägliche Leben zu bewerten • Die Wirksamkeit von Mexiletin wurde mittels der Clinical Global Impression-Skala vom Patienten, einem Elternteil oder Bevollmächtigten und vom Prüfarzt bewertet. • Ermittlung von Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wurden mit den Fragebögen: PedsQL (Version 4.0) und Neuromuskuläres Modul (Version 3.0) gehoben. Darüber hinaus wurden folgende Endpunkte erhoben, um die Wirksamkeit von Mexiletin zu bewerten: • Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer • Bewegungsmyotonie in den Augenlidmuskeln und den Beugemuskeln der rechten Hand (Augenschließ- und Handgriff-Myotonie) • TUG-Test Für die Validierung der Erhebungsinstrumente wurden entsprechende Publikationen zitiert.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Es wurden 12 Patienten in die Studie eingeschlossen. Eine Interimsanalyse wurde für diese Studie nicht geplant. Kriterien für die Beendigung der Behandlung: • Ein unerwünschtes Ereignis, das nach Meinung des Prüfers und/oder des Sponsors die Beendigung der Behandlung erforderlich macht. • Die Patientin wird während des Studienzeitraums schwanger.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Die Studie umfasste 2 Kohorten, die sich wie folgt zusammensetzten: - Kohorte 1 umfasste 7 Patienten von 12 bis < 18 Jahren. - Kohorte 2 umfasste 5 Patienten von 6 bis < 12 Jahren. In dieser Studie gab es keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen, da sich die Behandlung zwischen den Kohorten nicht unterschied.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige Studie mit offenem Label handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit in der vorliegenden Studie stellt der einzelne Patient dar. Für die statistischen Auswertungen wurde die ITT-Population herangezogen.
11	Statistische Methoden	Verwendete Statistik-Programme: SAS®, Version 9.4 (oder höhere Version) Statistische Methoden: Zusammenfassende Statistiken wurden für alle erfassten Parameter bereitgestellt, einschließlich Mittelwert, SD, Minimum, Maximum und Median für stetige Variablen. Die kategorischen Variablen wurden mit Häufigkeit und Prozentsätzen dargestellt. Umgang mit fehlenden Daten: Fehlende Daten wurden als fehlend behandelt, und es wurde keine Imputation vorgenommen.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Gescreente Patienten: 14 - Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllt: 1 - Widerruf der Zustimmung: 1 In die Studie eingeschlossen (ITT und Sicherheitspopulation) (Kohorten 1 und 2): 12 - Kohorte 1: 7 - Kohorte 2: 5
13	Rekrutierung/ Aufnahme	Die Studie wurde zwischen 3. September 2021 und 13. Juni 2024 durchgeführt.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	In der vorliegenden einarmigen Kohortenstudie wurde keine Vergleichsgruppe eingeschlossen, weshalb eine formale Prüfung der Äquivalenz von Gruppen zu Studienbeginn nicht möglich war. Die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten wurden jedoch umfassend erhoben und dokumentiert (Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37) um eine Einschätzung der Repräsentativität der Population zu ermöglichen.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Insgesamt erfüllten 12 Patienten die Ein-/Ausschlusskriterien und gaben die Zustimmung zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnahme. Alle Probanden haben die Studie abgeschlossen. Es gab keine Probanden, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind oder die Studie abgebrochen haben, nachdem die Behandlung mit Mexiletin begonnen wurde. Die ITT-Analysepopulationen umfassten alle 12 eingeschlossenen Probanden ohne Ausschlüsse.
a: nach TREND 2004 Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

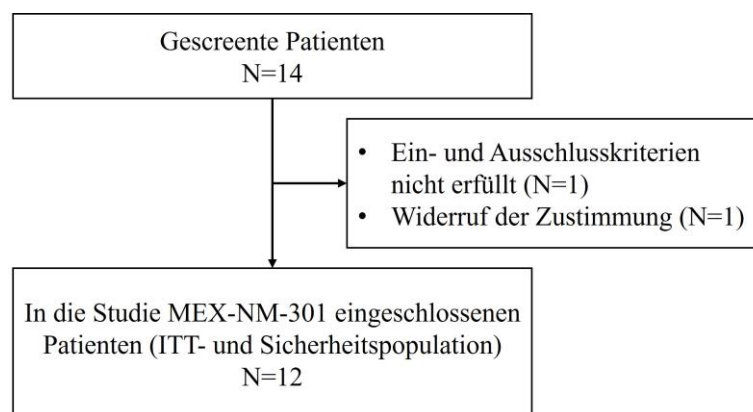


Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie MEX-NM-301

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEX-NM-301

Studie: MEX-NM-301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Lupin Europe GmbH. 2024. Clinical Study Report: Mexiletin, MEX-NM-301. An Open-label, non-Comparative Study to Evaluate the Steady-State Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Mexiletine in Adolescents and Children with Myotonic Disorders [30]	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine einarmige Studie (A).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine einarmige Studie (A).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene Studie (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene Studie (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie (A).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip

ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Muskelsteifheit, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit gemessen mit FPS-R**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene erfolgt. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: MBS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Augenschließ- und Handgriff-Myotonie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: TUG-Test

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene erfolgt. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PedsQL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEX-NM-301 handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEX-NM-301 ist eine einarmige, unverblindete Phase 3 Studie, weshalb keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird die mITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen mit diagnostizierter NDM, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der MEX-NM-301-Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Supportivanalysen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

PedsQL

Im Folgenden werden die grafischen Darstellungen der Veränderungen der PedsQL-Scores gegenüber der Baseline für alle Subskalen sowie den Gesamtscore der PedsQL 4.0 Generic Core Scales und des PedsQL 3.0 Neuromuskuläres Moduls sowohl für die Selbsteinschätzung der Patienten als auch für die Beurteilung durch die Eltern oder Stellvertreter präsentiert (Quelle: [31]).

Selbsteinschätzung der Patienten anhand der PedsQL 4.0 Generic Core Scales

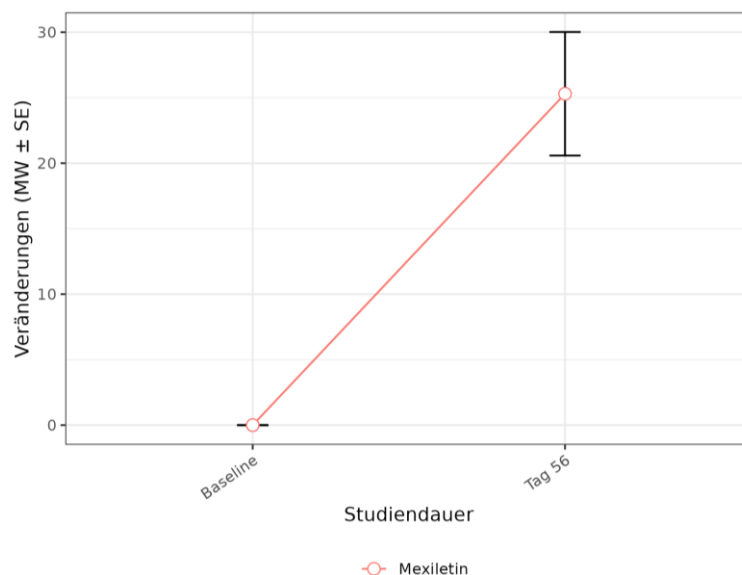


Abbildung 4-17: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die körperliche Funktionsskala (Bewertung Patient)

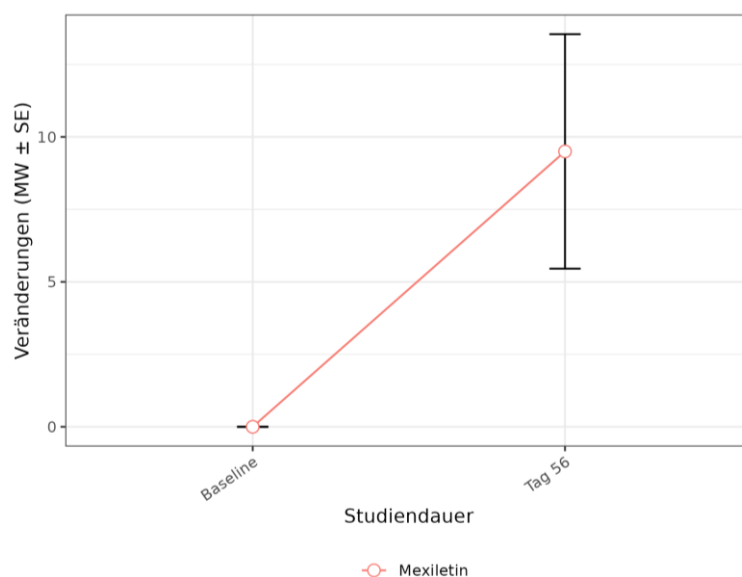


Abbildung 4-18: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die emotionale Funktionsskala (Bewertung Patient)

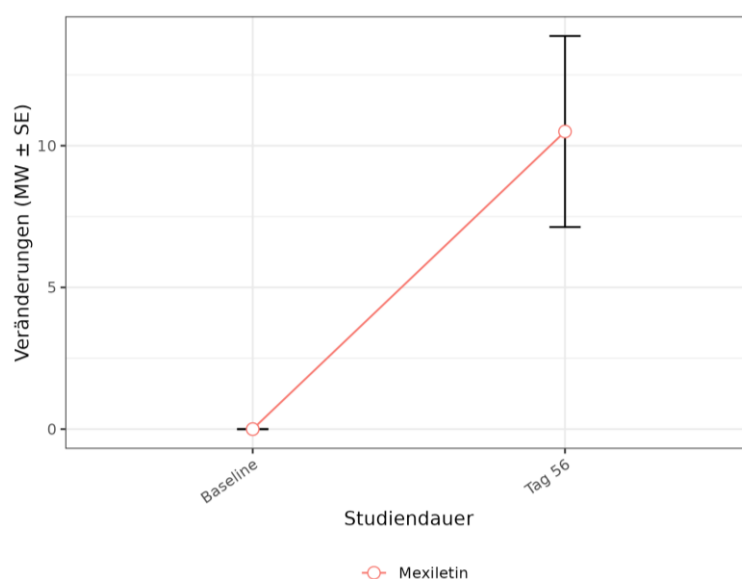


Abbildung 4-19: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die soziale Funktionsskala (Bewertung Patient)

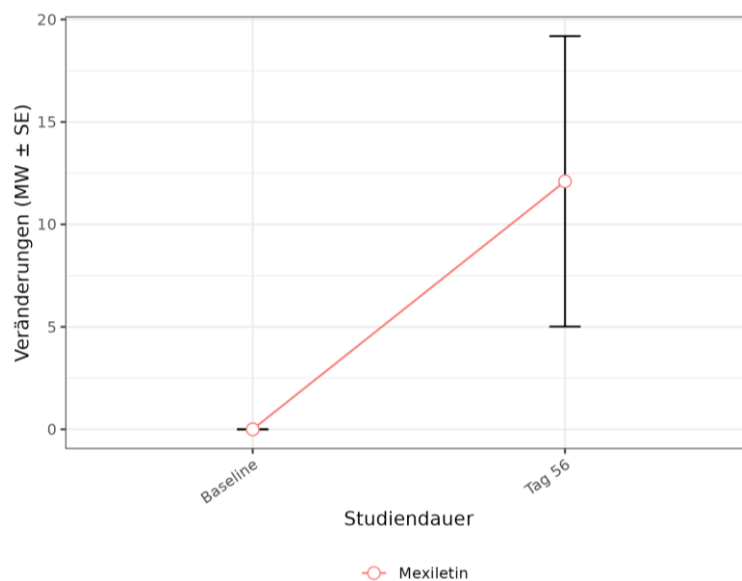


Abbildung 4-20: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die schulische Funktionsskala (Bewertung Patient)

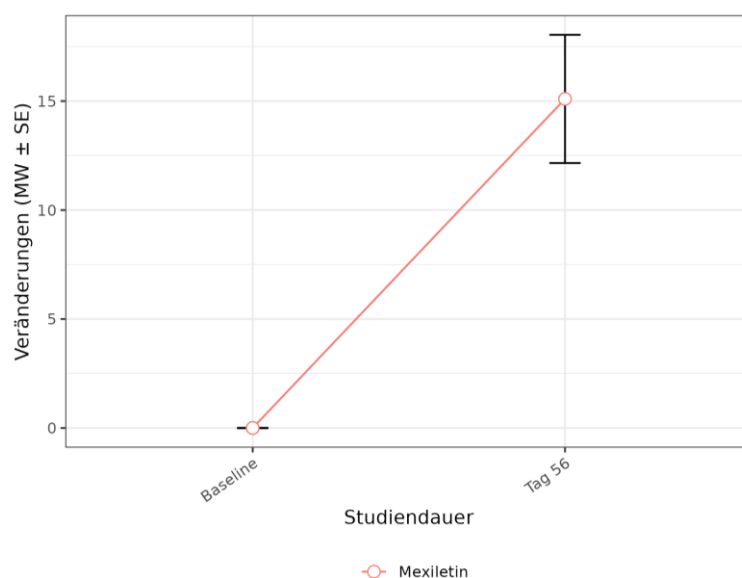


Abbildung 4-21: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für den Gesamtscore (Bewertung Patient)

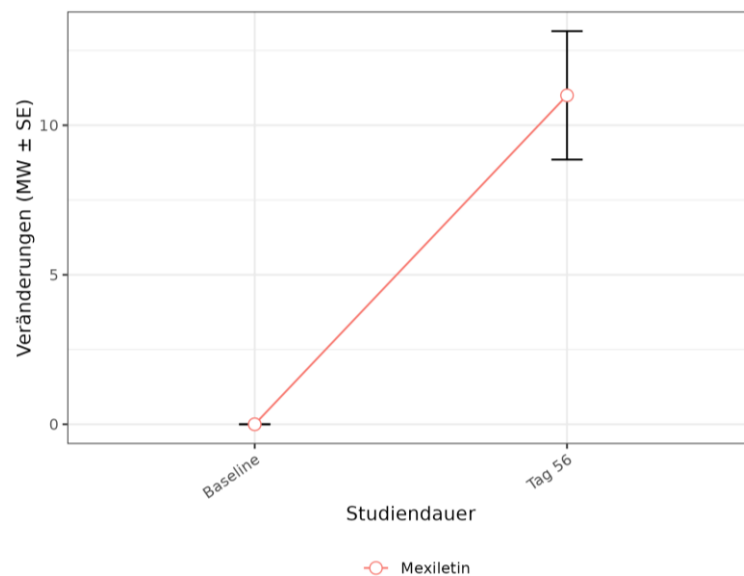
Selbsteinschätzung der Patienten anhand des PedsQL 3.0 Neuromuskuläres Moduls

Abbildung 4-22: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Neuromuskuläre Erkrankung (Bewertung Patient)

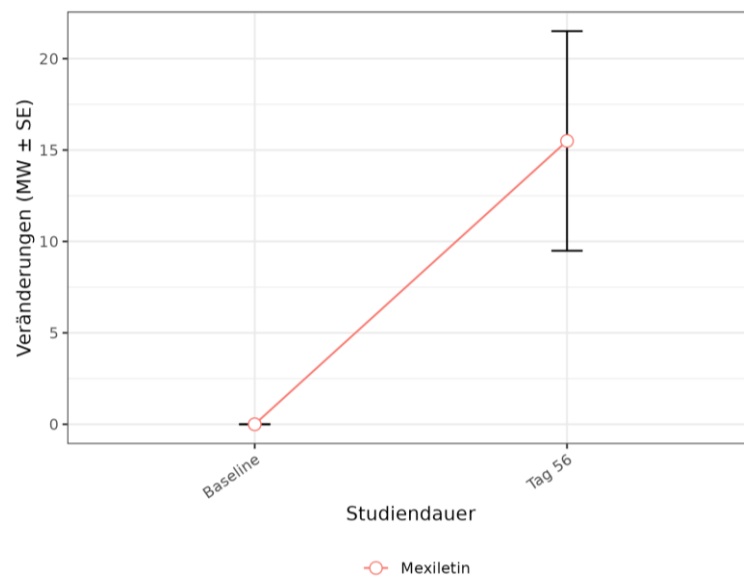


Abbildung 4-23: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Kommunikation (Bewertung Patient)

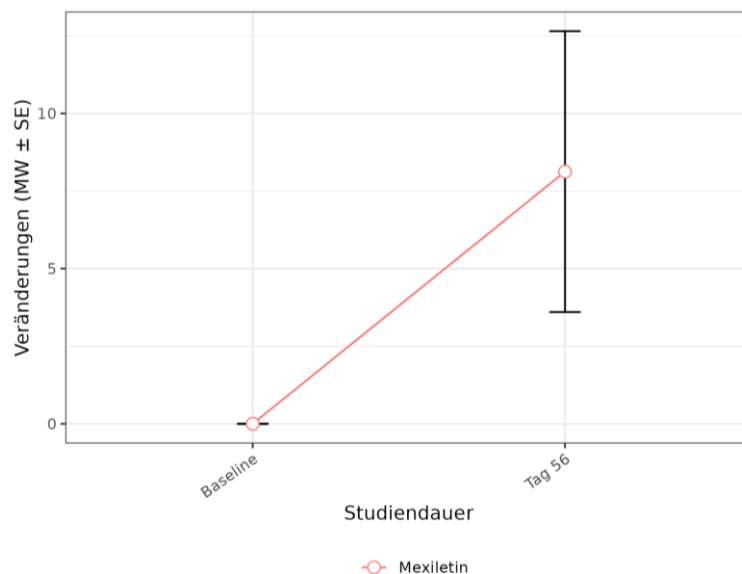


Abbildung 4-24: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Möglichkeiten der Familie (Bewertung Patient)

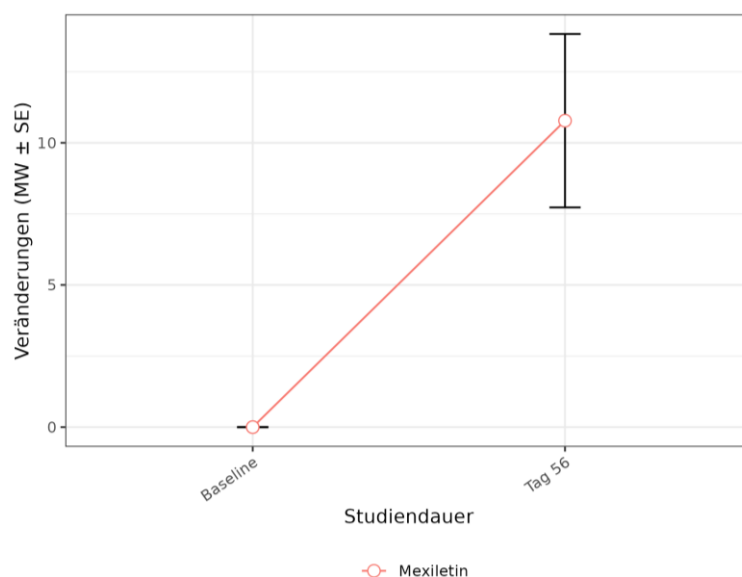


Abbildung 4-25: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für den Gesamtscore (Bewertung Patient)

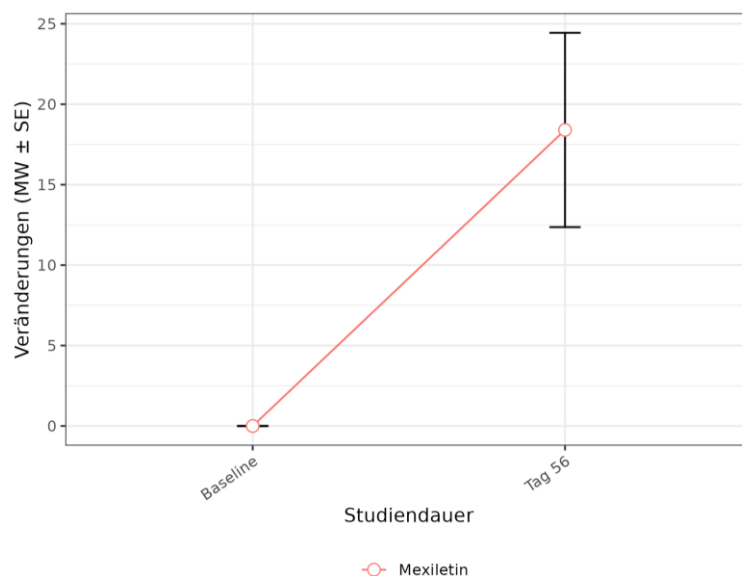
Beurteilung der Eltern oder Stellvertreter anhand der PedsQL 4.0 Generic Core Scales

Abbildung 4-26: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die körperliche Funktionsskala (Bewertung Eltern/Stellvertreter)

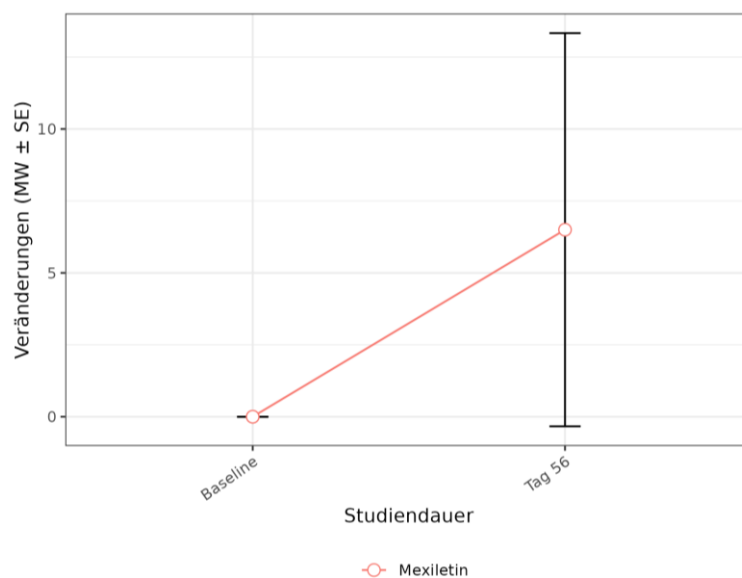


Abbildung 4-27: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die emotionale Funktionsskala (Bewertung Eltern/Stellvertreter)

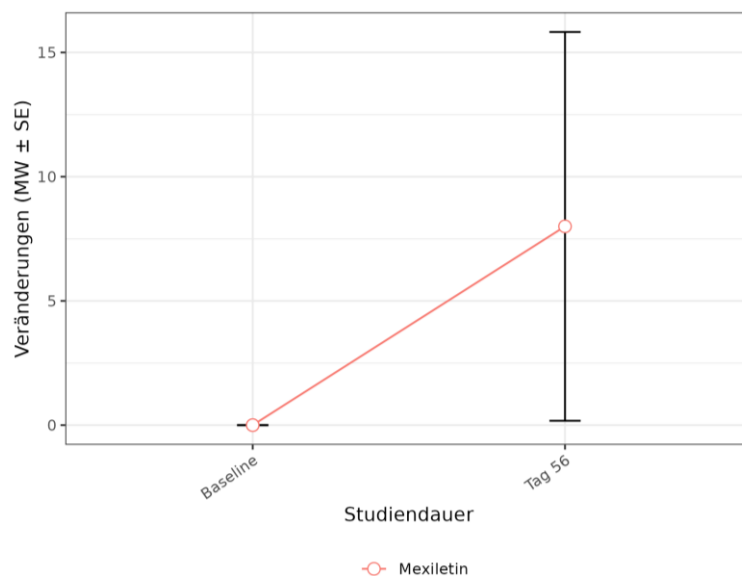


Abbildung 4-28: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die soziale Funktionsskala (Bewertung Eltern/Stellvertreter)

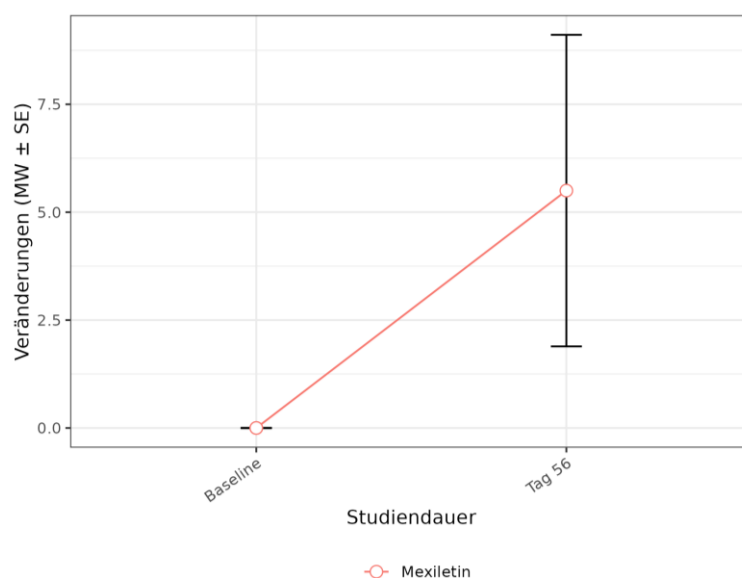


Abbildung 4-29: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für die schulische Funktionsskala (Bewertung Eltern/Stellvertreter)

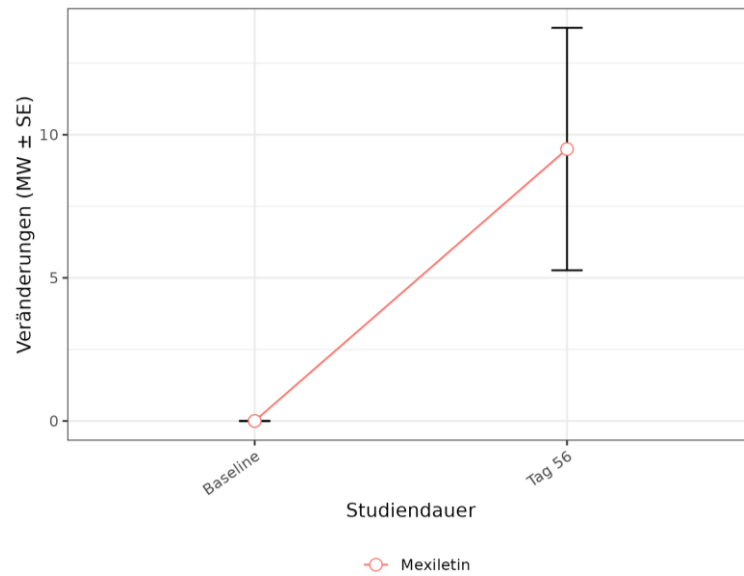


Abbildung 4-30: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 4.0-Scores gegenüber Baseline für den Gesamtscore (Bewertung Eltern/Stellvertreter)

Beurteilung der Eltern oder Stellvertreter anhand des PedsQL 3.0 Neuromuskuläres Moduls

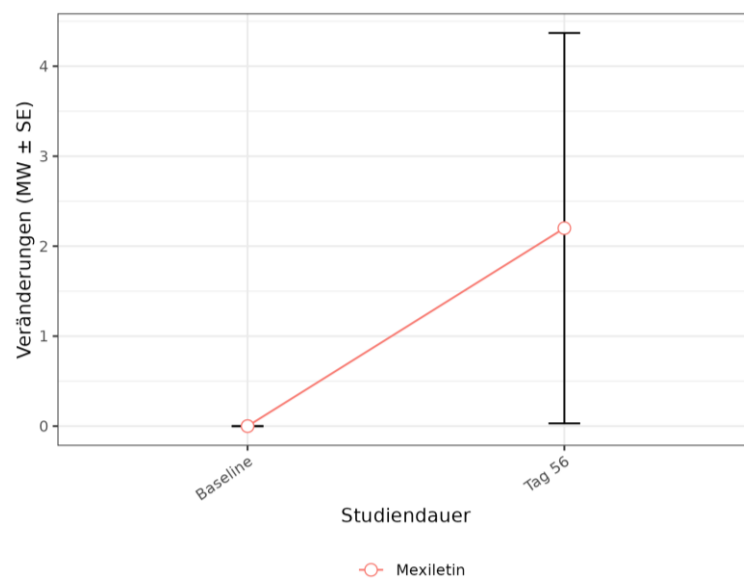


Abbildung 4-31: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Neuromuskuläre Erkrankung (Bewertung Eltern/Stellvertreter)

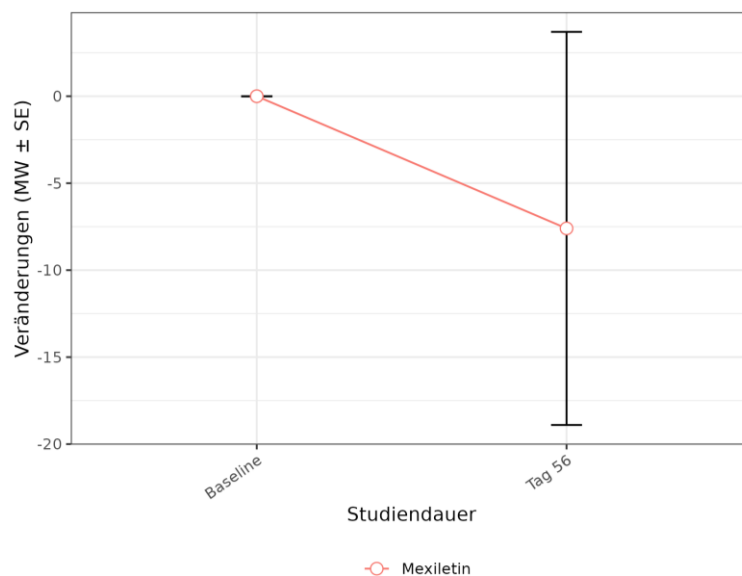


Abbildung 4-32: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Kommunikation (Bewertung Eltern/Stellvertreter)

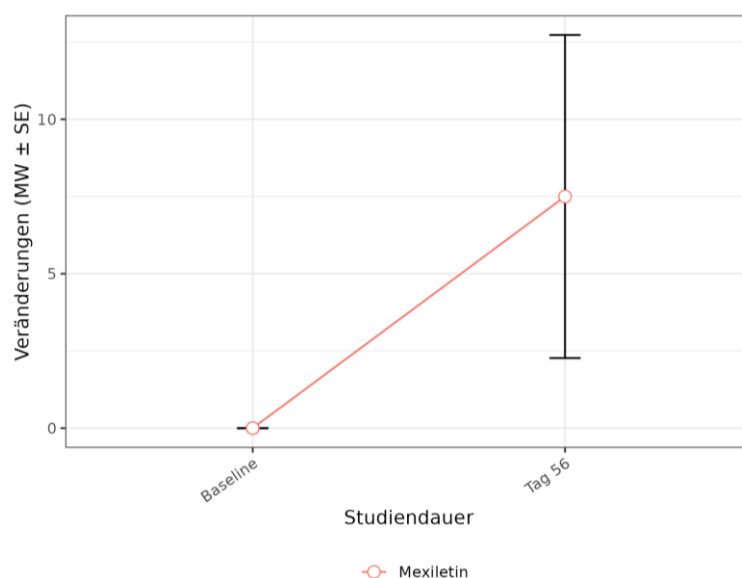


Abbildung 4-33: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für die Subskala Möglichkeiten der Familie (Bewertung Eltern/Stellvertreter)

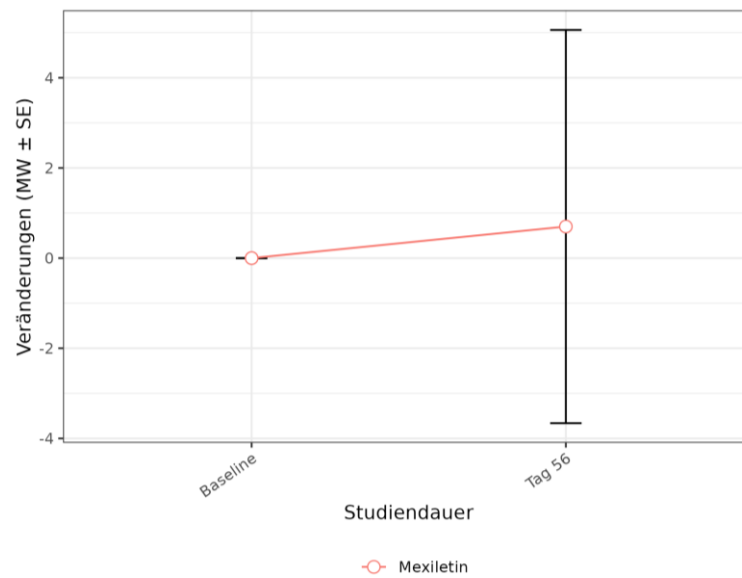


Abbildung 4-34: Veränderung des durchschnittlichen PedsQL 3.0-Scores gegenüber Baseline für den Gesamtscore (Bewertung Eltern/Stellvertreter)

Sicherheit – weitere Untersuchungen**Unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-109(Anhang): Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE (Grad 1) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MEX-NM-301 modifizierte Sicherheitspopulation	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE (Grad 1)	
n (%)	10 (100 %)
Ja (%)	6 (60 %)
Nein (%)	4 (40 %)
Quelle: [31] Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-110 (Anhang): Anzahl an Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT (Grad 1) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MEX-NM-301 modifizierte Sicherheitspopulation	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT (Grad 1)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	2 (20 %)
Nasopharyngitis (PT)	2 (20 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3 (30 %)
Kopfschmerzen (PT)	2 (20 %)
Hypoästhesie (PT)	1 (10 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	1 (10 %)
Vertigo (PT)	1 (10 %)
Herzerkrankungen (SOC)	1 (10 %)
Palpitationen (PT)	1 (10 %)
Gefäßerkrankungen (SOC)	1 (10 %)
Blässe (PT)	1 (10 %)

MEX-NM-301 modifizierte Sicherheitspopulation	Behandlungsarm
	Mexiletin
N	10
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	1 (10 %)
Asthma (PT)	1 (10 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	3 (30 %)
Abdominalschmerz (PT)	2 (20 %)
Diarrhö (PT)	1 (10 %)
Übelkeit (PT)	3 (30 %)
Erbrechen (PT)	1 (10 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	1 (10 %)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)	1 (10 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	1 (10 %)
Proteinurie (PT)	1 (10 %)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	1 (10 %)
Amenorrhö (PT)	1 (10 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	1 (10 %)
Asthenie (PT)	1 (10 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	1 (10 %)
Bänderzerrung (PT)	1 (10 %)
Quelle: [31]	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	