

Nutzenbewertung

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Mexiletin

Neues Anwendungsgebiet: Behandlung der Myotonie bei
Kindern und Jugendlichen 6–17 Jahre

Datum der Veröffentlichung: 15. September 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	5
1 Fragestellung	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	7
2.3 Endpunkte	11
2.3.1 Mortalität	12
2.3.2 Morbidität	12
2.3.3 Lebensqualität	18
2.3.4 Sicherheit	20
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	21
2.4 Statistische Methoden	22
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	22
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	23
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	23
3.2 Mortalität	24
3.3 Morbidität	24
3.4 Lebensqualität	24
3.5 Sicherheit	25
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	27
4.1 Design und Methodik der Studie	27
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation	28
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit	28
4.4 Mortalität	28
4.5 Morbidität	28
4.6 Lebensqualität	29
4.7 Sicherheit	29
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	31
Referenzen	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Empfohlene Dosen bei pädiatrischen Patienten	6
Tabelle 2:	Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie MEX-NM-301	7
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention Mexiletin	10
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie MEX-NM-301.....	11
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MEX-NM-301	21
Tabelle 7:	Allgemeine Angaben; Studie MEX-NM-301, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 13.06.2024).....	23
Tabelle 8:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie MEX-NM-301 (Datenschnitt: 13.06.2024)	23
Tabelle 9:	Veränderung des PedsQL 4.0 (Selbstbericht) zu Tag 56 gegenüber Baseline, Responderanalyse mit ≥ 15 % Verbesserung; Studie MEX-NM-301, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 13.06.2024).....	24
Tabelle 10:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie MEX-NM-301, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 13.06.2024).....	25
Tabelle 11:	UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie MEX-NM-301, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 13.06.2024).....	25
Tabelle 12:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MEX-NM-301, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 13.06.2024).....	31

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
bpm	beats per minute
CGI	clinical global impression
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Facial Affective Scale
FPS-R	Faces Pain Scale-Revised
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
MBS	Myotonia Behaviour Scale
MC	Myotonia Congenita
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NDM	nicht-dystrophe Myotonie
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PMC	Paramyotonia Congenita
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment emergent adverse events
TST	Timed-Stands Test
TUG	Timed "Up and Go" Test
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung des GBA

Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der GBA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den GBA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den GBA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der GBA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des GBA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mexiletin zieht der GBA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den European Public Assessment Report (EPAR)), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Mexiletin in seiner Sitzung am 8. September 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Juni 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. September 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des GBA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der GBA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Mexiletin (Namuscla®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der GBA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [5]:

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 mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen.

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung abhängig vom Körpergewicht:

Tabelle 1: Empfohlene Dosen bei pädiatrischen Patienten

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

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
MEX-NM-301 ¹⁾²⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Nach Abschluss der Studie konnten die Teilnehmenden in die Extensionsstudie Studie MEX-NM-303 übergehen. Das geplante Ende der Studie war der 12.03.2026; es liegen keine aktuellen Informationen und Ergebnisse zum Studienende vor.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Mexiletin herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Mexiletin [10]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie MEX-NM-301 [11]
- Fachinformation zu Mexiletin [5]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Mexiletin im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) basiert auf der Zulassungsstudie MEX-NM-301. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 3 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie MEX-NM-301

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Offene, einarmige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Mexiletin bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit myotonischen Erkrankungen. Die Studienpopulation war unterteilt in 2 Kohorten: • Kohorte 1: Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, • Kohorte 2: Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren. Zuerst wurden 7 Jugendliche in Kohorte 1 eingeschlossen. Die Rekrutierung für Kohorte 2 war abhängig davon, dass keine Sicherheitsbedenken in Kohorte 1 festgestellt wurden und dass die Dosierung für die Altersgruppe 6 bis 11 Jahre durch ein Pharmakokinetik-Modell bestätigt wurde. Die Behandlung zwischen den Kohorten war gleich. Aufgrund der kleinen Studienpopulation (< 10 Personen pro Gruppe) hat der pU auf eine stratifizierte Darstellung der Ergebnisse nach Kohorte verzichtet.

Charakteristikum	Beschreibung
	<u>Studienphasen</u> Screening: 29 Tage (Tag -30 bis Tag -1) Behandlungsphase: ≈ 56 Tage (8 Wochen) 1. Dosis-Titrationsphase: Tag 1 bis Tag 28 (4 Wochen) 2. Erhaltungsphase: Tag 29 bis Tag 56 (4 Wochen) Nach Abschluss der Studie konnten die Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie MEX-NM-303 übergehen.
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • 6 bis 17 Jahre • genetisch bestätigte Diagnose einer nicht-dystrophen oder dystrophen Myotonie (Typ 1 oder 2) • klinische Myotonie-Symptome (z. B. Handgriff-Myotonie, Myotonie der Beinmuskeln) • Abwesenheit von signifikanten kardialen Anomalien, bestätigt durch ein Elektrokardiogramm und Echokardiogramm, durchgeführt innerhalb von 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie oder beim Screening • keine Vorgeschichte einer signifikanten Lebererkrankung • Laboruntersuchungen für Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse beim Screening liegen im normalen Bereich oder zeigen keine klinisch relevanten abnormalen Werte Wesentliche Ausschlusskriterien • 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 (atrioventrikulärer Block dritten Grades) oder jeglicher Herzblock, der sich zu einem vollständigen Herzblock entwickeln könnte 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 Torsade-de-pointes-Tachykardie induzieren (z. B. Klasse-Ia-, Ic- und III-Antiarrhythmika) l) Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit engem therapeutischem Index • Andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die die Bewertung der Studienmessungen beeinträchtigen könnten • Jegliche gleichzeitige Erkrankung oder Medikamente, die die Muskelfunktion beeinträchtigen könnten • Epilepsie oder Diabetes mellitus, der eine Behandlung mit Insulin erfordert

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 14 Randomisiert/eingeschlossen: N = 12 Kohorte 1: N = 7 Kohorte 2: N = 5
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren Die Studie wurde an zwei klinischen Forschungszentren in Paris, Frankreich durchgeführt. Studienzeitraum • Erster Patient erste Visite: 03. September 2021 • Letzter Patient letzte Visite: 13. Juni 2024 Datenschnitt 13.06.2024¹⁾
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt • Sicherheit (UE, SUE, UESI, EKG-Werte) • Wirksamkeit (VAS/Symbolskala-Score für Muskelsteifheit, Handgriff-Myotonie per Griff-Dynamometer) Sekundäre Endpunkte • VAS/Symbolskala-Score für Muskelschmerzen, -schwäche und -fatigue • Myotonia Behavior Scale (MBS) • Augenschließ- und Handgriff-Myotonie-Test • Timed-up-and-go-Test • PedsQL • CGI-Score • Akzeptanz von Kapselform / geschmackliche Akzeptanz von Kapselinhalt • Laborwerte

¹⁾ In Modul 4 werden sowohl der 13.06.2024 als auch der 24.09.2024 als Datenschnitt angegeben. Da sich der 24.09.2024 in keinem weiteren Dokument befindet, wird der 13.06.2024 als korrektes Datum für den Datenschnitt angenommen.

Abkürzungen: bpm: beats per minute; CGI: clinical global impression; EKG: Elektrokardiogramm; FPS-R: Facial Pain Scale-Revised; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SmPC: Summary of Product Characteristics; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VAS: Visual Analogue Scale.

Protokolländerungen

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 04.11.2019 vorgenommen. Davon erfolgte keine Änderung nach dem ersten Studieneinschluss.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Mexiletin

Intervention
Mexiletin <u>Darreichungsform</u> • Hartkapsel • Falls ein Kind Schwierigkeiten mit dem Schlucken der Kapsel hatte, konnte der Inhalt mit Nahrung oder Flüssigkeit vermischt werden • Zusammen mit Nahrung und immer zur selben Zeit <u>Dosierungsschema nach Körpergewicht</u> 20 – < 30 kg (jeweils 1–3 x 62-mg-Kapseln): • Woche 1–2: 62 mg (morgens) • Woche 3–4: 124 mg (morgens, abends) • ab Woche 5: 186 mg (morgens, mittags, abends) 30 – <40 kg (jeweils 1–3 x 83-mg-Kapseln): • Woche 1–2: 83 mg (morgens) • Woche 3–4: 166 mg (morgens, abends) • ab Woche 5: 249 mg (morgens, mittags, abends) 40 – <60 kg (jeweils 2–6 x 62 mg Kapseln): • Woche 1–2: 124 mg (morgens) • Woche 3–4: 248 mg (morgens, abends) • ab Woche 5: 372 mg (morgens, mittags, abends) ≥ 60 kg (jeweils 1–3 x 167 mg Kapseln): • Woche 1–2: 167 mg (morgens) • Woche 3–4: 333 mg (morgens, abends) • ab Woche 5: 500 mg (morgens, mittags, abends) In der Erhaltungsphase sollte die bestverträgliche Dosis aus der Titrationsphase eingenommen werden. <u>Dosisanpassung</u> Bei Nebenwirkungen konnte die Dosis nach prüfärztlicher Beurteilung angepasst / die Behandlung unterbrochen werden. <u>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</u> Die Behandlung sollte sofort abgebrochen werden bei: • Tachyarrhythmien • komplettem Herzblock oder Herzblock mit Progressionsrisiko • QT-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) Nicht erlaubte Begleitmedikation • Arzneimittel, die Torsade-de-pointes-Tachykardie induzieren • Organic-cation-transporter-2-Substrate • Medikamente mit engem therapeutischem Fenster wie Digoxin, Lithium, Phenytoin, Theophyllin oder Warfarin • Andere Antiarrhythmika (Klasse Ib, II, IV) durften nur in Ausnahmefällen verwendet werden. Erlaubte Begleitmedikation k. A.

Abkürzungen: bpm: beats per minute; k. A.: keine Angabe.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 3) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie MEX-NM-301

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Myotonie-Symptome mittels VAS Muskelsteifheit ²⁾ Muskelschmerzen Muskelschwäche Muskelfatigue	Morbidität	Ja	Nein
Myotonie-Symptome mittels Symbolskala (FPS-R/Faces/FAS) Muskelsteifheit ²⁾ Muskelschmerzen Muskelschwäche Muskelfatigue		Ja	Nein
Handgriff-Myotonie (Dynamometer) ²⁾		Ja	Nein
Augenschließ- und Handgriffmyotonie		Ja	Nein
Timed-up-and-go-Test		Ja	Nein
Myotonia Behavior Scale		Ja	Nein
PedsQL Generic Core Scales Neuromuscular Module	Lebensqualität	Ja Ja	Ja Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst.

²⁾ Primärer Endpunkt

Abkürzungen: FAS: Facial Affective Scale; FPS-R: Facial Pain Scale-Revised; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: Visual Analogue Scale.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt Todesfälle wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsbewertung über den gesamten Studienverlauf erhoben. Die Operationalisierung erfolgte analog den unerwünschten Ereignissen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide angesehen.

2.3.2 Morbidität

Myotonie-Symptome

Die Myotonie-Symptome Muskelsteifheit, -schmerzen sowie -schwäche und -fatigue (als ein Symptom) wurden in der gesamten Population erhoben. Dabei war das Symptom Muskelsteifheit als co-primärer Endpunkt präspezifiziert. Für die Teilnehmenden ab 8 Jahren wurde dazu eine visuellen Analogskala (VAS) verwendet. Es ist unklar, inwiefern jüngere Kinder in der Lage sind, ihre Symptome auf einer numerischen Skala zu verorten. Daher sollte für die Kinder unter 8 Jahren eine andere Skala mit „Gesichtsausdrücken oder anderen Symbolen“ verwendet werden. Die Ergebnisse der beiden Skalen wurden für jedes Symptom zusammengefasst, es liegt außerdem eine getrennte Auswertung nach der verwendeten Skala vor. Im Folgenden werden die beiden Skalen zur Bewertung der 4 Myotonie-Symptome jeweils getrennt beschrieben und bezüglich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet.

Myotonie-Symptome mittels VAS

Der Endpunkt Myotonie-Symptome erhoben mittels VAS wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund unzureichender Angaben bezüglich der Operationalisierung.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Myotonie-Symptome Muskelsteifheit, -schmerzen, sowie -schwäche und -fatigue (als ein EP) wurden jeweils separat auf 3 VAS bei Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren bewertet. Die beiden Enden der Skala waren definiert als kein [Symptom] und schlimmstmögliches [Symptom]. Es handelt sich um Skala von 0–100. In den Studienunterlagen wird die Erhebung zu den Visiten als Selbstbericht angegeben, abgesehen von der Baseline-Visite, bei der im Protokoll auch die Option einer Erhebung durch die Betreuungsperson genannt wird. In den Studienunterlagen sind weder die Fragen noch der Bezugszeitraum für das jeweilige Symptom angegeben. Es fehlen Angaben zu der Reihenfolge der Erhebungen an den Visitentagen.

Es war eine deskriptive Zusammenfassung der einzelnen Werte sowie der Veränderung gegenüber Baseline präspezifiziert. Es liegen eine kontinuierliche Auswertung sowie eine Responderanalyse zur Verbesserung und Verschlechterung um $\geq 15\%$ vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, da grundlegende Angaben bezüglich der gestellten Frage sowie dem Bezugszeitraum fehlen. Darüber hinaus ist unklar, ob die Ergebnisse vollständig selbstberichtet sind.

Patientenrelevanz

Symptome der Myotonie werden als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Aufgrund der fehlenden Angabe zur konkreten Frage kann die Validität nicht bewertet werden.

Myotonie-Symptome mittels Symbolskala (FPS-R/Faces/FAS)

Der Endpunkt Myotonie-Symptome erhoben mittels Symbolskala wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Informationen bezüglich der Operationalisierung und unklarer Validität.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Myotonie-Symptome Muskelsteifheit, -schmerzen sowie -schwäche und -fatigue (als ein Symptom) wurden jeweils auf einer Symbolskala bewertet. Die Skala sollte 6 Gesichtsausdrücke umfassen, welche eine zunehmende Intensität der Symptome darstellen. Die numerische Zuordnung der Skala erfolgt über die Werte 0, 2, 4, 6, 8 und 10. Zwischenwerte sollen eine graduelle Steigerung der Schmerzintensität repräsentieren. In den Studienunterlagen wird die Erhebung zu den Visiten als Selbstbericht angegeben, abgesehen von der Baseline-Visite, bei der im Protokoll auch die Option einer Erhebung durch die Betreuungsperson genannt wird.

Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, welches Instrument tatsächlich verwendet wurde. Die Begriffe Faces Pain Scale-Revised (FPS-R), Faces (scale/assessment) und Facial Affective Scale (FAS) werden synonym benutzt, obwohl es sich dabei um unterschiedliche Instrumente handelt. Im Clinical Study Report (CSR) sowie in Modul 4 wird angegeben, dass eine „Gesichter-(oder-anderes-Symbol-)Skala“ verwendet wurde, ohne diese weiter zu spezifizieren. Im EPAR ist das Instrument als "Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scale" bezeichnet. Da es sich bei diesem Instrument um einen Fragebogen zur Untersuchung von Familiendynamiken handelt, wird hier von einem Fehler ausgegangen. Auch sind weder die Fragen noch der Bezugszeitraum angegeben. Es liegt keine Information bezüglich der Reihenfolge der Erhebungen an den Visitentagen vor.

Es war eine deskriptive Zusammenfassung der einzelnen Werte sowie der Veränderung gegenüber Baseline präspezifiziert. Zur Auswertung liegt eine kontinuierliche Auswertung sowie eine Responderanalyse zur Verbesserung und Verschlechterung um $\geq 15\%$ vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, da grundlegende Informationen fehlen. Es ist nicht klar, ob die Ergebnisse vollständig selbstberichtet sind. Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, welches Instrument verwendet wurde, da verschiedene Begriffe synonym verwendet werden. Auch zu den Fragen und dem Bezugszeitraum liegen keine Angaben vor.

Patientenrelevanz

Symptome der Myotonie werden als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Aufgrund der fehlenden Informationen zu dem eingesetzten Instrument kann die Validität des Endpunkts nicht beurteilt werden.

Generell ist anzumerken, dass eine Symbolskala aufgrund der geringeren Abstrahierung eine umfangreiche Validierung erfordern kann, und möglicherweise nicht für jedes Symptom geeignet ist. Beispielsweise wurde für die FPS-R ein mehrstufiges Verfahren unter Einbeziehung von Kindern und Erwachsenen eingesetzt, um 6 Gesichter auszuwählen, die analog einer VAS das Spektrum der Schmerzintensität mit gleichmäßigen Intervallen abbilden. [1, 7] Es konnten keine Informationen zum Einsatz der FPS-R bei Empfindungen abgesehen vom Schmerz identifiziert werden. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich diese Gesichter auch für das Erfassen von anderen Symptomen wie Schwäche, Steifheit und Fatigue eignen.

Handgriff-Myotonie-Test gemessen mittels Griff-Dynamometer

Der Endpunkt Handgriff-Myotonie, gemessen per Dynamometer, war ein co-primärer Endpunkt. Er wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Angaben in der Operationalisierung sowie unklarer Validität.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Handgriff-Myotonie wurde mit einem kommerziell erhältlichen Griff-Dynamometer gemessen und computergestützt erfasst. Der Test sollte unter „standardisierten Bedingungen“ bezüglich Raumtemperatur und vorheriger Ruhezeit durchgeführt werden, diese Bedingungen werden jedoch nicht weiter spezifiziert. Es wird nicht angegeben, in welcher Position der Test durchgeführt wurde. Auch liegen keine weiteren Angaben zu dem Dynamometer-Modell vor.

Die Teilnehmenden wurden dazu aufgefordert, mit der rechten Hand eine maximale willkürliche Kontraktion durchzuführen, wobei die Kraft gemessen wurde. Daraufhin wurde die Zeit in Sekunden gemessen, in der sich der Griff von 90 % auf 5 % der maximalen Kraft entspannt hat. Je kürzer die Zeit für die Durchführung des Handgriff-Myotonie-Tests ist, desto besser ist die funktionelle Mobilität des Handgriffs. Es liegen keine Information bezüglich der Reihenfolge der Erhebungen an den Visitentagen vor. Es war eine deskriptive Zusammenfassung der einzelnen Werte sowie der Veränderung gegenüber Baseline präspezifiziert und im Dossier eingereicht.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, da der Ablauf der Erhebung nicht ausreichend beschrieben wurde. Es fehlen Angaben zur Arm- und Körperposition während der Erhebung. Auch fehlen konkrete Angaben zur vorherigen Ruhezeit sowie zur Reihenfolge der Erhebungen an den Visitentagen. Diese Angaben sind in dem vorliegenden AWG allerdings von äußerster Relevanz, da eine vorherige Bewegung die 2 eingeschlossenen Myotonie-Typen unterschiedlich beeinflusst. Bei einer Myotonia Congenita (MC) gibt es das „Warm-up“-Phänomen, bei dem wiederholte Bewegung die Myotonie-Symptomatik lindert. Bei der Paramyotonia Congenita (PMC) ist jedoch genau das Gegenteil der Fall. Hier wird die Symptomatik durch wiederholte Bewegungen verschlimmert. Daher muss besonders auf eine definierte und adäquate Ruhe- bzw. Aufwärmzeit vor jedem körperlichen Test geachtet werden, um eine einheitliche Erfassung zu garantieren. Darüber hinaus fehlen Informationen

dazu, um welches Dynamometer Modell es sich handelt, wie lange die maximale Kontraktion gehalten werden sollte, ob Patientinnen und Patienten vor der Testung im Umgang mit dem Gerät geschult wurden, ob es Testdurchläufe gab, wie viele Messdurchläufe insgesamt absolviert wurden und wie mit mehreren Messungen weiter umgegangen wurde.

Durch das Nichtvorliegen umfassenderer Informationen ist die Standardisierung der Erhebung mittels Dynamometer unklar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Es liegen keine ausreichenden Informationen zu der Messung mittels Dynamometer vor, um die Standardisierung und somit die Reliabilität der Erhebung beurteilen zu können. Somit ist auch die Validität der Dynamometer-Erhebung unklar.

Augenschließ- und Handgriff-Myotonie

Der Endpunkt Augenschließ- und Handgriff-Myotonie wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Informationen zur Operationalisierung und unklarer Validität.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Messung der Augenschließ- und Handgriff-Myotonie wurden die Teilnehmenden dazu aufgefordert, ihre Augen bzw. ihre rechte Hand jeweils für 5 Sekunden fest zu schließen und sie anschließend schnell zu öffnen. Laut Protokoll sollte die Myotonie der Augenlider nur getestet werden, wenn das Symptom bei der Person vorlag. Es konnten keine getrennten Werte für das Vorliegen der Augenschließ-Myotonie identifiziert werden. Wahrscheinlich wurde es über den Punkt „Andere“ Symptome zu Baseline dargestellt. Diese lagen bei 7/10 der Teilnehmenden vor. Trotzdem werden die Werte für alle 10 Teilnehmenden in diesem Endpunkt dargestellt. Es liegen keine Informationen dazu vor, warum hier möglicherweise vom Protokoll abgewichen wurde.

Die beiden Endpunkte Augenschließ- und Handgriff-Myotonie sollten bei jeder Visite 5-mal hintereinander durchgeführt werden, wobei die benötigte Zeit zur Öffnung per Stoppuhr gemessen wurde. Weitere Informationen zur Testdurchführung (bspw. Körperposition, Armposition, Ruhezeit vor und zwischen den Erhebungen) liegen nicht vor. Es liegen keine Information bezüglich der Reihenfolge der Erhebungen an den Visitentagen vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, da der Ablauf der Erhebung nicht ausreichend beschrieben wurde. Es ist nicht angegeben, wie aus den 5 erhobenen Werten ein Wert ausgewählt wurde (Mittelwert, Median etc.). Auch ist unklar, wie die Hand geöffnet werden sollte (entspannt vs. gestreckte Finger) oder in welcher Körper-/Armposition (Arm auf einer Unterlage ruhenden oder gestrecktem Arm, stehend vs. sitzend) der Test durchgeführt wurde. Es fehlen außerdem Angaben zur vorherigen Ruhezeit und der Reihenfolge der Erhebungen an den Visitentagen. Diese Angaben sind in dem vorliegenden AWG allerdings von äußerster Relevanz, da eine vorherige Bewegung die zwei eingeschlossenen Myotonie-Typen unterschiedlich beeinflusst. Bei einer MC gibt es das „Warm-up“-Phänomen, bei dem wiederholte Bewegung die Myotonie-Symptomatik lindert. Bei der PMC ist jedoch genau das Gegenteil der Fall. Hier wird die Symptomatik durch wiederholte Bewegungen verschlimmert. Daher muss besonders auf eine definierte und adäquate Ruhe- bzw. Aufwärmzeit vor jedem

körperlichen Test geachtet werden, um eine standardisierte Erfassung zu garantieren. Als Analyse wurde eine deskriptive Darstellung der Veränderung der benötigten Zeit zur Öffnung der Augen präspezifiziert, sowie eine „klinische Verbesserung“ in der Flexoren-Myotonie der rechten Hand, ohne dass dies weiter definiert wurde.

Patientenrelevanz

Symptome der Myotonie werden als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Es liegen keine ausreichenden Informationen zu der Messung vor, um die Standardisierung und somit die Reliabilität der Erhebung beurteilen zu können. Somit ist auch die Validität der Erhebung unklar.

Timed-Up-and-Go Test

Der Endpunkt Timed-Up-and-Go-(TUG-)Test wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Informationen bezüglich der Operationalisierung.

Operationalisierung

Beschreibung

Der TUG-Test ist ein Test zur Bewertung der Mobilität und körperlichen Leistungsfähigkeit. Dabei wird erfasst, wie viel Zeit eine Person benötigt, um von einem Stuhl aufzustehen, 3 Meter zu gehen, zum Stuhl zurückzukehren und sich wieder hinzusetzen. Der verwendete Stuhl hat eine Sitzhöhe von etwa 46 cm und einer Armlehnenhöhe von circa 65 cm. Die Testperson trägt ihre gewohnten Schuhe und verwendet bei Bedarf ihre üblichen Gehhilfen. Es soll keine Unterstützung durch eine andere Person erfolgen. Zu Beginn des Tests sitzt die Testperson mit dem Rücken an der Stuhllehne, die Arme liegen auf den Armlehnen und die Gehhilfe ist griffbereit. Die Teilnehmenden wurden angewiesen, bei dem Signal „Go“ aufzustehen und in einem komfortablen, sicheren Tempo zu einer 3 Meter entfernten Markierung auf dem Boden zu gehen, umzudrehen, zum Stuhl zurückzukehren und sich wieder hinzusetzen. Es erfolgte ein Testdurchlauf vor der eigentlichen Zeitmessung, um sicherzustellen, dass der Ablauf vertraut ist. Die Zeit, die für den gesamten Bewegungsablauf benötigt wird, wird mit einer Stoppuhr oder einer Uhr mit Sekundenanzeige gemessen und in Sekunden dokumentiert. Es liegen keine Informationen bezüglich der Reihenfolge der Erhebungen an den Visitentagen oder der konkreten Ruhezeit vor den jeweiligen Testdurchläufen vor.

Für die Auswertung war eine deskriptive Zusammenfassung der Veränderung der benötigten Zeit pro Visite gegenüber Baseline präspezifiziert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es fehlen Angaben zur vorherigen Ruhezeit und zur Reihenfolge der Erhebungen an den Visitentagen. Diese Angaben sind in dem vorliegenden AWG allerdings von äußerster Relevanz, da eine vorherige Bewegung die zwei eingeschlossenen Myotonie-Typen unterschiedlich beeinflusst. Bei einer MC gibt es das „Warm-up“-Phänomen, bei dem wiederholte Bewegung die Myotonie-Symptomatik lindert. Bei der PMC ist jedoch genau das Gegenteil der Fall. Hier wird die Symptomatik durch wiederholte Bewegungen verschlimmert. Daher muss besonders auf eine definierte und adäquate Ruhe- bzw. Aufwärmzeit vor jedem körperlichen Test geachtet werden, um eine einheitliche Erfassung zu garantieren.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Es wird von einer Augenscheinvalidität im AWG ausgegangen.

Steifigkeit mittels Myotonia Behavior Scale (MBS)

Der Endpunkt MBS wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Validität in der vorliegenden Studienpopulation.

Operationalisierung

Beschreibung

Bei der MBS handelt es sich um ein Instrument zur Bewertung der Auswirkung von MC auf den Alltag der Betroffenen. Dabei soll eine von 6 Aussagen gewählt werden, welche die Auswirkung am besten beschreibt:

- 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 beeinflusst.
- 5: Es besteht eine lähmende Steifheit, die ständige Bewegung erfordert, um nicht vollständig zu erstarren, was die Bewegungsfähigkeit betrifft.

Es ist kein spezifischer Bezugszeitraum angegeben. Je höher der MBS-Score ist, desto stärker ist die Belastung durch Muskelsteifheit bei den Betroffenen (Wertebereich: 0–5). Die MBS wurde zur ersten Visite (Baseline) sowie zum Studienende (Tag 56) erhoben. Für die Auswertung wurde eine deskriptive Darstellung der Veränderung zu Tag 56 gegenüber Baseline präspezifiziert. Es liegen eine kontinuierliche Auswertung sowie eine Responderanalyse zur Verbesserung und Verschlechterung um $\geq 15\%$ vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Es fehlen Angaben dazu, wann der Test an dem Visitentag durchgeführt wurde und inwiefern (jüngere) Kinder die Frage selbst beantworteten oder eine Fremdeinschätzung erfolgte. Darüber hinaus ist der Bezugszeitraum unklar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Es existiert eine Validierungsstudie für die MBS. [6] Genaue Informationen zur Entwicklung der einzelnen Aussagen liegen nicht vor. Es wird angegeben, dass das Forschungsteam die MBS aus einem etablierten Instrument entwickelt („Behaviour Rating Scale“) und für MC angepasst habe. In der angegebenen Quelle konnten jedoch weder der Name des Instruments noch eine Validierungsstudie identifiziert werden. [2]

In der MBS-Validierungsstudie wurde das Instrument an 6 Männern mit MC validiert (Alter: 31–61 Jahre, Median 40 Jahre). Es liegen keine Informationen bezüglich der Validität bei Kindern oder weiblichen Patientinnen vor. Besonders bei den Teilnehmenden unter 8 Jahren in der Studie MEX-NM-301 ist die Eignung des Instruments unklar, da diese möglicherweise nicht in der Lage sind, die 6 Aussagen zu lesen und richtig zu verstehen. Inwieweit die Frage und Antwortoptionen für ältere Kinder und Jugendliche verständlich sind, ist ebenfalls unklar. Die MBS wurde spezifisch für Personen mit MC entwickelt. Das spiegelt sich in der Antwortmöglichkeit 5 wider. Dort wird das für MC typische „Warm-up“-Phänomen beschrieben, bei dem wiederholte Bewegung die Myotonie-Symptomatik lindert. Bei PMC ist jedoch genau das Gegenteil der Fall. Hier wird die Symptomatik durch wiederholte Bewegungen verschlimmert. Da die Studienpopulation der Studie MEX-NM-301 beide Formen der Myotonie einschließt, ist die MBS mindestens für einen Teil der Patientinnen und Patienten ungeeignet. Separate Auswertungen für die beiden Myotonietypen wurden nicht vorgelegt.

Die Validierungsstudie der MBS weist mehrere Probleme auf. Es wird angegeben, dass die MBS den Einfluss der Steifigkeit auf das alltägliche Leben beschreiben soll, ohne dass ein konkreter Bezugszeitraum angegeben wird. An mehreren Stellen wird sie jedoch angewandt, um die Symptomatik in einem kurzen Zeitraum (15 Minuten nach dem Aufstehen, vor/nach der Einnahme von Mexiletin am selben Tag) oder nach einem bestimmten Funktionstest (TUG, TST) zu beschreiben. So erfolgte auch die Untersuchung der Änderungssensitivität. Die Ergebnisse dieser Tests liefern daher keine Informationen zur MBS in ihrer intendierten Operationalisierung ohne einen klaren Bezugszeitraum („Einfluss auf alltägliches Leben). Obwohl die Symptomatik der Patienten in der Studie von Tag zu Tag schwankt, wird die Test-Retest-Reliabilität an zwei Zeitpunkten im Abstand von 2–5 Wochen untersucht, ohne eine stabile Symptomatik sicherzustellen. Die zur Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität verwendeten statistischen Tests (Rank-invariant-Methode, Vorzeichen-Test) werden nicht als geeignet angesehen. Insgesamt wird die Validierungsstudie nicht als adäquat angesehen, um Validität und Reliabilität des Instruments nachzuweisen.

In der Validierungsstudie liegt eine übersetzte, englische Version vor. Im Original ist die MBS jedoch auf Schwedisch verfasst worden. Es existiert außerdem eine validierte Übersetzung in Tschechisch. [8] Für die eingesetzte französische Version liegen keine Informationen vor, wie die Übersetzung erfolgte und inwieweit diese Version separat validiert wurde.

Zusammenfassend wird die MBS in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund der Ungeeignetheit für Personen mit PMC, methodischen Mängeln in der Validierungsstudie für Erwachsene, fehlender Validierung für Kinder und Jugendliche sowie Unklarheiten bei der Operationalisierung nicht herangezogen.

2.3.3 Lebensqualität

PedsQL Generic Core Scales

Der Endpunkt PedsQL Generic Core Scales wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL), Version 4.0, einer standardisierten Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module umfasst. Anhand multidimensionaler Skalen zur Selbst- und Fremdeinschätzung (bzw. Elterneinschätzung) kann die Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen, jungen Erwachsenen und Erwachsenen beurteilt werden.

Der PedsQL 4.0 bewertet die letzten 4 Wochen und umfasst 23 Items in 4 Funktionsskalen:

- Körperlicher Bereich (8 Items)
- Emotionaler Bereich (5 Items)
- Sozialer Bereich (5 Items)
- Schulischer Bereich (5 Items)

Jedes Item wird auf einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet (0 = nie ein Problem; 1 = fast nie ein Problem; 2 = manchmal ein Problem; 3 = oft ein Problem; 4 = fast immer ein Problem). Die Items werden anschließend in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte auf eine bessere Lebensqualität verweisen. Ein Gesamtskalenwert berechnet sich aus der Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen. Sofern mehr als 50 % der Items in der Skala unbeantwortet sind, wird der Skalenwert nicht berechnet.

Die Erhebung erfolgte zur ersten Visite (Baseline) sowie zum Studienende (Tag 56). Für die Auswertung wurde eine deskriptive Darstellung der Veränderung zu Tag 56 gegenüber Baseline präspezifiziert. Es liegen eine kontinuierliche Auswertung sowie eine Responderanalyse zur Verbesserung und Verschlechterung um $\geq 15\%$ vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar, es fehlen jedoch Informationen dazu, wann der Fragebogen am Tag der Visite jeweils ausgefüllt wurde. Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Selbstbewertung dargestellt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Der Endpunkt „PedsQL Generic Core Scales“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

PedsQL Neuromuskuläres Modul

Der Endpunkt PedsQL Neuromuskuläres Modul wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund der fehlenden Validierung im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung der Lebensqualität bezogen auf die Myotonie wurde zusätzlich das Neuromuskuläre Modul (Version 3.0) des PedsQL verwendet.

Es bewertet die letzten 4 Wochen und umfasst 25 Fragen, verteilt auf 3 Subskalen

- neuromuskuläre Erkrankung (17 Items),
- Kommunikation (3 Items)
- Möglichkeiten der Familie (5 Items).

Die Operationalisierung erfolgte analog zu dem generischen Modul.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils klar, es fehlen jedoch Informationen dazu, wann der Fragebogen am Tag der Visite jeweils ausgefüllt wurde.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Entwicklung erfolgte hauptsächlich anhand einer Population von Patientinnen und Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie und spinaler Muskelatrophie. [3, 9] Bei beiden Indikationen handelt es sich um progrediente Erkrankungen, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Die meisten Betroffenen verlieren im Krankheitsverlauf die Fähigkeit zu gehen, oder erlangen diese erst gar nicht. Später treten Schluckbeschwerden und Atemprobleme auf. Die charakteristische Symptomatik dieser Erkrankungen spiegelt sich in den Fragen des Moduls wider. Eine Validierung in Patientinnen und Patienten mit nicht-dystropher Myotonie (MC und PMC) wurde nicht vorgelegt und konnte nicht identifiziert werden. Aufgrund der Unterschiede im Krankheitsbild wird diese jedoch als notwendig erachtet, da augenscheinliche Unterschiede bestehen. Es ist insgesamt unklar, inwieweit die Fragen für Kinder mit nicht-dystropher Myotonie (MC und PMC) relevant sind.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

„Unerwünschte Ereignisse“ (UE) waren definiert als jedes nachteilige medizinische Ereignis im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang bestand oder nicht. 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.

Der Endpunkt wurde vom Screening bis 7 Tage nach Ende der Behandlung erhoben. Jedes bestehende UE zum Studienende soll weiterverfolgt werden, bis zur Auflösung, Stabilisierung oder bis eine plausible Erklärung gefunden wurde. UE wurden zu jeder Studienvsiste erhoben, außerdem erhielten die Teilnehmenden ein Tagebuch, in dem alle zwischen den Visiten auftretende UE erfasst werden sollten.

Für den Endpunkt wurden in dieser Studie Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) ausgewertet. Ein TEAE ist definiert als UE, das nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation auftritt oder dessen Schweregrad zunimmt.

Ereignisse, welche offensichtlich mit der Grunderkrankung zusammenhängen, sollten nur dann als UE erfasst werden, wenn diese zum ersten Mal auftreten, schwer sind, sich verschlimmern oder vom Prüfpersonal als durch die Studienbehandlung bedingt eingeschätzt werden.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jegliches UE, das

- tödlich ist;
- lebensbedrohlich ist;
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erfordert;
- zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung/Invalidität führt;
- eine angeborene Anomalie / einen Geburtsfehler darstellt;
- andere medizinisch wichtige Zustände umfasste.

Die Kodierung der UE und SUE erfolgte nach „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 22.1. Der Schweregrad wurde anhand der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0, beurteilt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Ereignisse, welche offensichtlich mit der Grunderkrankung zusammenhängen, sollten nur dann als UE erfasst werden, wenn diese zum ersten Mal auftreten, schwer sind, sich verschlimmern oder vom Prüfpersonal als durch die Studienbehandlung bedingt eingeschätzt werden. Es finden sich jedoch keine Angaben zu den Symptomen oder inwiefern eine systematische Auswahl der Ereignisse erfolgte. Insbesondere in einer unverblindeten Studie kann dies dazu führen, dass die Erfassung der UE potenziell unsystematisch und/oder unvollständig erfolgen kann.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Bewertung

Die Erhebung der UE wird überwiegend als valide bewertet. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass Symptome der Grunderkrankung teilweise erfasst werden sollten, ohne dass diese näher definiert sind. Es bleibt unklar, welche Ereignisse der Grunderkrankung zugeordnet wurden. Aufgrund dieser individuellen Einschätzung ist unklar, ob durch das Studienpersonal in den zwei Studienzentren eine einheitliche Bewertung der UE-Ereignisse stattfand.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MEX-NM-301

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Baseline- Visite	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4/ EOS	Safety Follow-up
	Tag 0	Tag 14 (+/- 2 Tage)	Tag 28 (+/- 2 Tage)	Tag 42 (+/- 2 Tage)	Tag 56 (+/- 2 Tage)	7 Tage nach EOT oder vorzeitigem Abbruch
Todesfälle ¹⁾	kontinuierlich					
PedsQL	x				x	
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich					

¹⁾ Todesfälle wurden über die Sicherheit erfasst.

Abkürzungen: EOS: End of Study; EOT: End of Treatment; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden basieren auf dem finalen SAP vom 02.07.2024.

Analysepopulationen

Sicherheitspopulation: Alle Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Modifizierte Sicherheitspopulation: Alle Teilnehmenden mit nicht-dystropher Myotonie (NDM), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf diese Population.

Datenschnitte

In Modul 4 werden sowohl der 13.06.2024 als auch der 24.09.2024 als Datum des Datenschnitts angegeben. Da sich der 24.09.2024 an keiner weiteren Stelle im Dossier befindet, wird als korrekter Datenschnitt der 13.06.2024 angenommen.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ($N < 10$ in den jeweiligen Subgruppen) wurden in Modul 4 keine Subgruppenanalysen eingereicht.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Im SAP wurde eine deskriptive Auswertung der Ergebnisse präspezifiziert. Für die selbstberichteten Endpunkte wurden außerdem post-hoc durchgeführte Responderanalysen eingereicht, mit einer Responseschwelle von $\geq 15\%$.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die geplanten Auswertungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Da es sich um eine chronische, nicht-progrediente Erkrankung handelt und das Therapieziel in der Verbesserung der Symptomatik liegt, werden bei den selbstberichteten Endpunkten die Responderanalysen zur Verbesserung herangezogen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie MEX-NM-301 um eine Phase-III-Studie ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Es wurden 14 Personen gescreent, von denen 12 Personen mit der Studienmedikation behandelt wurden. Insgesamt 10 Personen hatten die Diagnose NDM und sind somit Teil der modifizierten Sicherheitspopulation, auf die sich die vorliegende Nutzenbewertung bezieht. Diese Population wurde weiter unterteilt in Kohorte 1 (n = 5, 12–17 Jahre) und Kohorte 2 (n = 5, 6–11 Jahre). Von den behandelten Kindern und Jugendlichen haben 100 % die Studie abgeschlossen, niemand hat die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen.

*Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie MEX-NM-301, modifizierte Sicherheitspopulation
(Datenschnitt: 13.06.2024)*

Studie MEX-NM-301 Allgemeine Angaben	Mexiletin N = 10
Modifizierte Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	10 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	0 (0)
Mediane Behandlungsdauer Wochen (min; max)	k. A. ²⁾
Mediane Beobachtungsdauer Wochen (min; max)	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Behandlungsdauer sollte 8 Wochen betragen.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie MEX-NM-301 (Datenschnitt: 13.06.2024)

Studie MEX-NM-301 Charakterisierung der Studienpopulation	Mexiletin N = 10
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	10,7 (3,02) 11,0 (6,00; 15,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 6–11 12–17	5 (50,0) 5 (50,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	4 (40,0) 6 (60,0)
<i>Gewicht (kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	41,3 (17,2) 38,7 (21,0; 68,0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>	k. A.
<i>Region, n (%)</i> Europa	10 (100)
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i> Ja	k. A.
<i>Mutation, n (%)</i> Chloridkanal (Myotonia congenita) Natriumkanal (Paramyotonia congenita)	8 (80,0) 2 (20,0)

Studie MEX-NM-301 Charakterisierung der Studienpopulation	Mexiletin N = 10
<i>Myotonie Symptome zu Baseline, n (%)</i>	
Handgriff Myotonie	8 (80,0)
Myotonie der Beinmuskeln	10 (100)
Andere Myotonie Symptome	7 (70,0)

Abkürzungen: k. A. keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie MEX-NM-301 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie MEX-NM-301 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

3.2 Mortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

3.3 Morbidität

Daten zu Morbiditätsendpunkten konnten aufgrund unklarer Operationalisierung und Validität nicht berücksichtigt werden.

3.4 Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität werden die Ergebnisse des PedsQL 4.0 Generic Core Scales dargestellt. Es werden ausschließlich die selbstberichteten Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 9: Veränderung des PedsQL 4.0 (Selbstbericht) zu Tag 56 gegenüber Baseline, Responderanalyse mit $\geq 15\%$ Verbesserung; Studie MEX-NM-301, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 13.06.2024)

Studie MEX-NM-301 PedsQL (Selbstbericht) Verbesserung um $\geq 15\%$	Mexiletin N = 10 n (%)
Personen mit Erhebung zu Baseline	10 (100)
Rücklauf zu Tag 56	10 (100)
Anteil der Personen mit Verbesserung um $\geq 15\%$ zu Tag 56	
Gesamtscore	5 (50,0)
Körperlicher Bereich	7 (70,0)
Emotionaler Bereich	3 (30,0)
Sozialer Bereich	5 (50,0)
Schulischer Bereich	5 (50,0)

Abkürzungen: PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

3.5 Sicherheit

Ereignisse, welche offensichtlich mit der Grunderkrankung zusammenhängen, sollten nur dann als UE erfasst werden, wenn diese zum ersten Mal auftreten, schwerwiegend sind, sich verschlimmern oder vom Prüfpersonal als durch die Studienbehandlung bedingt eingeschätzt werden. Diese Ereignisse wurden jedoch nicht weiter definiert. Daher ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen. Insbesondere in einer unverblindeten Studie ist daher ebenfalls nicht auszuschließen, dass die Erfassung der UE potenziell unsystematisch und/oder unvollständig erfolgte. Es liegen keine Informationen zur medianen Behandlungs- oder Beobachtungsdauer vor. Allerdings brach keine Person die Studienbehandlung vorzeitig ab.

Tabelle 10: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie MEX-NM-301, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 13.06.2024)

Studie MEX-NM-301 Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Mexiletin N = 10 <i>n (%)</i>
UE (ergänzend dargestellt)	6 (60,0)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0)
SUE	0 (0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 11: UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie MEX-NM-301, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 13.06.2024)

Studie MEX-NM-301 UE MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Mexiletin N = 10 <i>n (%)</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (20,0)
Nasopharyngitis	2 (20,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (30,0)
Kopfschmerzen	2 (20,0)
Hypoästhesie	1 (10,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (10,0)
Vertigo	1 (10,0)
Herzerkrankungen	1 (10,0)
Palpitationen	1 (10,0)
Gefäßerkrankungen	1 (10,0)
Blässe	1 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (10,0)
Asthma	1 (10,0)

Studie MEX-NM-301 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mexiletin N = 10 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (30,0)
Abdominalschmerz	2 (20,0)
Diarrhö	1 (10,0)
Übelkeit	3 (30,0)
Erbrechen	1 (10,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (10,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (10,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (10,0)
Proteinurie	1 (10,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (10,0)
Amenorrhö	1 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (10,0)
Asthenie	1 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (10,0)
Bänderzerrung	1 (10,0)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Es traten keine schweren UE oder SUE im Studienverlauf auf.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der pivotalen Studie MEX-NM-301, einer einarmigen, unverblindeten, multizentrischen Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin zur Behandlung von Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren. Die Studie wurde in zwei klinischen Forschungszentren in Paris, Frankreich durchgeführt. Für die Durchführung wurden die Teilnehmenden in zwei Kohorten eingeteilt. Kohorte 1 umfasste Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren. In Kohorte 2 wurden Kinder zwischen 6 und 11 Jahren eingeschlossen. Zuerst wurden 7 Jugendliche in Kohorte 1 eingeschlossen. Die Rekrutierung für Kohorte 2 war abhängig davon, dass keine Sicherheitsbedenken in Kohorte 1 festgestellt wurden und dass die Dosierung für die Altersgruppe 6 bis 11 Jahre durch ein Pharmakokinetik-Modell bestätigt wurde. Die Behandlung war in beiden Kohorten gleich. Dafür erfolgte zunächst eine Screeningphase von 29 Tagen. Die Behandlungsphase betrug ca. 56 Tage (8 Wochen) und teilte sich auf in die Dosis-Titrationsphase (Tag 1 bis Tag 28 (4 Wochen)) und die Erhaltungsphase (Tag 29 bis Tag 56 (4 Wochen)). Die Studie ist abgeschlossen, der finale Datenschnitt erfolgte am 13.06.2024.

Nach Abschluss der Studie konnten die Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie MEX-NM-303 übergehen. Für diese liegen noch keine Ergebnisse vor.

Für die Nutzenbewertung wurde gemäß dem Anwendungsgebiet die modifizierte Sicherheitspopulation herangezogen, bestehend aus 10 Personen mit nicht-dystropher Myotonie. Es liegen keine Informationen zur medianen Beobachtungszeit vor. Allerdings hat keiner der Studienteilnehmenden die Studie vorzeitig abgebrochen, sodass von einer 8-wöchigen Behandlungsdauer für alle Studienteilnehmenden ausgegangen wird.

Die primären Endpunkte waren die Wirksamkeit (erhoben über das Handgriff-Dynamometer sowie VAS/FPS-R Muskelsteifheit) und die Sicherheit. Sekundäre Endpunkte waren VAS/FPS-R für Muskelschmerzen, -schwäche und -fatigue, Augenschließ- und Handgriff-Myotonie, TUG-Test, MBS sowie PedsQL.

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit genetisch bestätigter Diagnose einer nicht-dystrophischen Myotonie. Es mussten außerdem klinische Myotonie-Symptome vorliegen. Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Mexiletin durften keine signifikanten kardialen Anomalien vorliegen.

Es wurden insgesamt 14 Patientinnen und Patienten gescreent, von denen 12 in die Studie eingeschlossen wurden. Davon hatten 10 Personen eine nicht-dystrophische Myotonie und waren somit Teil der modifizierten Sicherheitspopulation. Das mediane Alter zu Baseline lag bei 11 Jahren, mit einer Altersspanne von 6 bis 15 Jahren. Von den 10 Teilnehmenden waren 4 männlich. Insgesamt wiesen 8 Personen eine Myotonia congenita auf, während 2 Personen eine Paramyotonia congenita aufwiesen.

Studienmedikation

Die Dosierung erfolgte nach dem Körpergewicht, und wurde während der Titrationsphase hochdosiert. Während der Erhaltungsphase sollte die am besten vertragene Dosis aus der Titrationsphase eingenommen werden. Das genaue Dosisschema kann Tabelle 4 entnommen werden. Allerdings liegen für die modifizierte Sicherheitspopulation keine Informationen zu der tatsächlich

eingenenommenen Dosis in der Erhaltungsphase vor. Die Behandlungsdauer sollte 56 Tage betragen. Keine Person hat die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig abgebrochen.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Mexiletin (Namuscla®) ist 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 indiziert. Die Dosierung in der Studie erfolgte weitestgehend Fachinformation-konform.

Die modifizierte Sicherheitspopulation umfasste 2 Subtypen der NDM, die 2 unterschiedliche Ionenkanäle betreffen (Myotonia congenita, Chloridkanal; Paramyotonia congenita, Natriumkanal). Es existieren weitere Formen der NDM, die nicht in der Studienpopulation enthalten sind. Daher ist die Wirkung von Mexiletin in dieser Population unklar. Aufgrund der Seltenheit und Heterogenität des Krankheitsbildes ist eine vollständige Widerspiegelung der betroffenen Population jedoch unrealistisch.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde in 2 Studienzentren in Paris, Frankreich durchgeführt, die Dosierung erfolgte weitestgehend Fachinformation-konform. Insgesamt kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Außerdem konnten keine Endpunkte bezüglich der Morbidität eingeschlossen werden, da die Operationalisierung und/oder Validität in allen Fällen unzureichend war. Daher liegen nur Ergebnisse für die Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit vor. Einschränkungen bezüglich der Ergebnissicherheit ergeben sich aus der kleinen Anzahl an Studienteilnehmenden und der für eine chronische Erkrankung kurzen Behandlungs- und Beobachtungsdauer.

4.4 Mortalität

Die Erhebung erfolgte über die Sicherheit. Es traten keine Todesfälle in der 8-wöchigen Studiendauer auf. Eine Interpretation und Bewertung ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der kurzen Beobachtungsdauer nicht möglich.

4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legt der pU Daten zu den folgenden Endpunkten vor: Muskelsteifheit, -schmerzen, -schwäche und -fatigue ermittelt über VAS bzw. FPS-R, Handgriff-Myotonie über ein Dynamometer, Augenschließ- und Handgriff-Myotonie, TUG-Test und MBS. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Aufgrund unzureichender Operationalisierung und/oder Validität wurde keiner der Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Effekt von Mexiletin auf die Morbidität kann daher anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.6 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität legte der pU Daten für die patientenberichteten Instrumente PedsQL – Generic Core Scales sowie Neuromuskuläres Modul vor. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3 abgebildet. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse des PedsQL – Generic Core Scales herangezogen. Dabei wurden lediglich die selbstberichteten Ergebnisse dargestellt.

Zu Tag 56 zeigte sich im PedsQL-Gesamtscore bei 5 der Kinder und Jugendlichen eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline. Auf Ebene der Subdomänen zeigten sich Verbesserungen bei 7 Kindern und Jugendlichen auf der Skala zur körperlichen Funktion, bei je 5 auf den Skalen zu den schulischen und sozialen Funktionen und bei 3 auf der Skala zur emotionalen Funktion. Vor dem Hintergrund des offenen, unkontrollierten Studiendesigns ist zu beachten, dass mögliche Placeboeffekte nicht ausgeschlossen werden können.

Der Effekt von Mexiletin auf die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten unkontrollierten Studiendaten der kleinen Stichprobe (N = 10) und der kurzen Behandlungsdauer nicht abschließend beurteilt werden.

4.7 Sicherheit

Die Erfassung der Sicherheit wird als weitestgehend valide erachtet. Es wurden alle UE erfasst, die zwischen der erstmaligen Einnahme der Studienmedikation bis 7 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Es wird von einer 8-wöchigen Behandlungsphase ausgegangen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass Ereignisse mit einem möglichen Zusammenhang mit der Grunderkrankung nicht regelhaft als UE gezählt werden sollten. Den Studienunterlagen kann nicht entnommen werden, welche Ereignisse konkret der Grunderkrankung zugeordnet wurden. Falls im Rahmen der Studie keine Prädefinierung dieser Ereignisse erfolgte und die Zuordnung beobachteter Ereignisse zur Grunderkrankung der Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals unterlag, ist die Nichtberücksichtigung der UE maßgeblich von der subjektiven Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals abhängig. Insbesondere in einer unverblindeten Studie ist daher nicht auszuschließen, dass die Erfassung der UE potenziell unsystematisch und/oder unvollständig erfolgte.

Bei 6 Personen trat mindestens ein UE auf. Es traten keine schweren UE oder SUE auf. Niemand hat die Studienbehandlung aufgrund eines UE abgebrochen. Die häufigsten UE waren Erkrankungen des Nervensystems (30 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (30 %).

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns, der kleinen Stichprobe (N = 10) und der kurzen Behandlungsdauer kann die Sicherheit von Mexiletin nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Mexiletin (Namuscla®) ist zugelassen 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. Die Nutzenbewertung von Mexiletin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie MEX-NM-301, einer einarmigen, unverblindeten, multizentrischen Phase-III-Studie.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 12: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MEX-NM-301, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 13.06.2024)

Studie MEX-NM-301 Darstellung der Ergebnisse	Mexiletin N = 10
Mortalität	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Todesfälle	0 (0)
Lebensqualität	<i>Anteil der Personen mit Verbesserung um ≥ 15 % zu Tag 56, n (%)</i>
PedsQL 4.0 Gesamtscore	5 (50,0)
Sicherheit¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0)
SUE	0 (0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)

¹⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.
Abkürzungen: PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Bieri D, Reeve RA, Champion DG, Addicoat L, Ziegler JB.** The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990;41(2):139-150. [https://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)90018-9](https://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(90)90018-9).
2. **Budzynski TH, Stoyva JM, Adler CS, Mullaney DJ.** EMG biofeedback and tension headache: a controlled outcome study. *Psychosom Med* 1973;35(6):484-496. <https://dx.doi.org/10.1097/00006842-197311000-00004>.
3. **Davis SE, Hynan LS, Limbers CA, Andersen CM, Greene MC, Varni JW, et al.** The PedsQL in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010;11(3):97-109. <https://dx.doi.org/10.1097/CND.0b013e3181c5053b>.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Namuscla (International non-proprietary name: mexiletine): European public assessment report, variation report EMA/X/0000258210 [online]. 26.03.2026. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 26.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/namuscla-x-0000258210-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Namuscla: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. Last updated: 03/06/2026. Amsterdam (NED): EMA; 2019. [Zugriff: 26.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/namuscla-epar-product-information_de.pdf.
6. **Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C.** Quantification of mobility impairment and self-assessment of stiffness in patients with myotonia congenita by the physiotherapist. *Neuromuscul Disord* 2005;15(9-10):610–617. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2005.07.002>.
7. **Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B.** The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001;93(2):173-183. [https://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00314-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00314-1).
8. **Horáková M, Horák T, Parmová O, Vohánka S.** Validation of question-naire for patients with myotonia – Czech version of Myotonia Behaviour Scale. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2018;81/114(5):582-585. <https://dx.doi.org/10.14735/amcsnn2018582>.
9. **Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW, et al.** 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. *Neuromuscul Disord* 2009;19(12):805-812. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.09.009>.
10. **Lupin Europe.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Mexiletin (Namuscla), Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit nicht-dystrophen myotonen Störungen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.06.2026.
11. **Lupin Europe.** 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 [unveröffentlicht]. 2024.