

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Mexiletin

Datum der Veröffentlichung: 2. Mai 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1 Einführung	6
2 Nutzenbewertung	7
2.1 Fragestellung.....	7
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	7
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	7
2.4 Studiencharakteristika	10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	14
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	14
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten Endpunkte	15
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene.....	23
2.5.4 Statistische Methoden.....	25
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	26
2.6.2 Mortalität.....	28
2.6.3 Morbidität.....	28
2.6.4 Lebensqualität	30
2.6.5 Sicherheit	32
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	33
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Mexiletin.....	33
3.2 Design und Methodik der Studie	33
3.3 Wirksamkeit	35
3.4 Lebensqualität	38
3.5 Sicherheit.....	39
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40
5 Zusammenfassung der Bewertung	41
6 Referenzen	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der MYOMEX-Studie	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention Mexiletin.....	13
Tabelle 3:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der MYOMEX-Studie	14
Tabelle 4:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	15
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	19
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse	21
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der MYOMEX-Studie....	22
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der MYOMEX-Studie	23
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der MYOMEX-Studie.....	24
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben zur MYOMEX-Studie	26
Tabelle 11:	Charakterisierung der mITT-Population der MYOMEX-Studie.....	27
Tabelle 12:	Veränderung der VAS zum Schweregrad der Muskelsteifheit stratifiziert nach Behandlungssequenz – mITT-Population.....	29
Tabelle 13:	Vorhandensein von Symptomen in der MYOMEX-Studie am Ende der jeweiligen Behandlungsperiode – mITT-Population.....	30
Tabelle 14:	Ergebnisse INQoL in der MYOMEX-Studie – mITT-Population	31
Tabelle 15:	Zusammenfassung der UE in der MYOMEX-Studie –Sicherheitspopulation.....	32
Tabelle 16:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der MYOMEX-Studie – Sicherheitspopulation.....	32
Tabelle 17:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der MYOMEX-Studie	41

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CGI	Clinical Global Impression
CMS	Clinical Myotonia Rating Scale
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INQoL	Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MC	Myotonia congenita
MID	Minimal Important Difference
mITT	modifizierte Intention-to-Treat
MWD	Mittelwertdifferenz
PC	Paramyotonia congenita
PP	Per-Protocol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RR	Relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

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 (G-BA), 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 G-BA 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 G-BA 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 G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (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 G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 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 24. April 2019 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31. Januar 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 2. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<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 G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Nicht-dystrophe myotone Störungen sind seltene, genetisch-bedingte Erkrankungen der Muskulatur. Sie werden verursacht durch eine Fehlfunktion des muskulären Chloridkanals (CLCN1) oder Natriumkanals (SCN4A), weshalb man eine Einteilung in Chloridkanalmyotonien und Natriumkanalmyotonien vornimmt [14]. Zu den Chloridkanalmyotonien zählen Myotonia congenita (MC) vom Typ Thomsen und Becker. Die Natriumkanalmyotonien umfassen Paramyotonia congenita (PC) (Typ Eulenburg) und die kaliumsensitiven Myotonien (Potassium aggravated myotonia / PAM) Myotonia fluctuans, Acetazolamid-empfindliche Myotonie und Myotonia permanens [14].

Das charakteristische Symptom der nicht-dystrophen myotonen Störungen ist die Muskelsteifheit, welche durch eine unnormal verlängerte Kontraktion des Muskels hervorgerufen wird [8]. Diese ist bedingt durch eine Übererregbarkeit der Muskelfasern aufgrund der Ionenkanaldysfunktion, welche in einer verzögerten Muskelrelaxation nach einer Kontraktion resultiert [8]. Weiterhin kann eine transiente Muskelschwäche, z. B. bei der ersten Kontraktion nach einer Ruhephase auftreten. Je nach Subtyp wird die Myotonie durch Bewegung, Wärme oder Kälte verbessert oder verschlechtert [8].

Nicht-dystrophe myotone Störungen können bereits ab dem Kleinkindalter auftreten. Von der European Medicines Agency (EMA) wird die Prävalenz der Erkrankung in der EU auf 1 von 10.000 Personen geschätzt [6]. Zur Behandlung von nicht-dystrophe myotone Störungen stehen in Deutschland keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung [6]. Es erfolgt eine symptomatische Behandlung im Sinne von „Best Supportive Care“, welche beispielsweise Maßnahmen wie Physio- und Ergotherapie umfasst. In der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [14] wird der Off-Label-Einsatz von Mexiletin (soweit verfügbar), Propafenon, Flecainid, Acetazolamid, Dichlorphenamid, Lamotrigin, Carbamazepin oder Phenytoin bei im Alltag beeinträchtigender myotoner Symptomatik empfohlen.

Mexiletin

Mexiletin ist ein Antiarrhythmikum der Klasse Ib, welches strukturell Lidocain ähnelt. Es wurde ursprünglich zur Behandlung von ventrikulären Herzrhythmusstörungen entwickelt [6]. Es wird bereits Off-Label zur Behandlung von myotonen Störungen in der Literatur [8] und der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [14] beschrieben. Die Wirkung beruht auf Reduktion der Muskel-Übererregbarkeit sowohl für Chloridkanal- als auch für Natriumkanalmyotonien durch die Induktion eines langsameren Einflusses von Natrium in die Muskelzelle und wahrscheinlich einer schnelleren Membran-Repolarisierung [9].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Mexiletin (Namuscla®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studie

MYOMEX (NCT02336477): Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Cross-Over-Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin bei Personen mit Myotonia congenita und Paramyotonia congenita.

Supportive Studie

Phase II Therapeutic Trial of Mexiletine in Non-Dystrophic Myotonia (NCT00832000, Statland, 2012): Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-Over-Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Mexiletin bei Personen mit nicht-dystropher Myotonie.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Mexiletin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Mexiletin [9]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [6]
- Studienbericht [2] inkl. Studienprotokoll [1] und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie MYOMEX [3] (NCT02336477)
- Dokument mit Zusatzanalysen für den G-BA [11]

Weiterhin liegen zur supportiven Studie folgende Quellen vor:

- Publikation von Statland, 2012: Phase II Therapeutic Trial of Mexiletine in Non-Dystrophic Myotonia (NCT00832000) [17]
- Dokument mit Zusatzanalysen für den G-BA [11]

Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seiner systematischen Studienregister-suche eine weitere potentiell relevante Quelle identifiziert, diese aber mit dem Ausschlussgrund „A5 - Keine klinische Studie (RCT)“ ausgeschlossen:

Combined N-of-1 Trials Mexiletine vs. Placebo in Patients With Non-Dystrophic Myotonia (NDM) (NCT02045667) Publikation von Stunnenberg, 2018: [18]

Bei der supportiven Studie (NCT00832000) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-Over-Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin (3 x 200 mg Mexiletinhydrochlorid) gegenüber Placebo bei Personen mit nicht-dystropher Myotonie untersucht. Die Studie besteht aus zwei 4-wöchigen Behandlungsperioden, welche durch eine einwöchige Auswaschphase getrennt sind. Die Behandlungssequenz wurde per Randomisierung festgelegt. Insgesamt wurden 59 Personen mit nicht-dystropher Myotonie ab einem Alter von 16 Jahren in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war der Schweregrad der Muskelsteifheit innerhalb der letzten beiden Wochen jeder Behandlungsperiode. Dieser wurde täglich auf einer Skala von 1 (minimal) bis 9 (am schlimmsten jemals erlebter) durch ein interaktives Voice-Response-Tagebuch dokumentiert. Innerhalb der Studie wurde eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Behandlungsperiode für den primären Endpunkt und weitere sekundäre Endpunkte festgestellt, was auf einen Carry-Over-Effekt hinweist. Daher wurden die Behandlungsperioden für diese Endpunkte getrennt voneinander analysiert. In beiden Behandlungsperioden wurde eine signifikante Reduktion des Schweregrades der Muskelsteifheit beobachtet ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,04$). Häufigstes unerwünschtes Ereignis (UE) innerhalb der supportiven Studie waren „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, welche signifikant häufiger unter Mexiletin-Behandlung auftraten (Mexiletin: $n = 9$, Placebo: $n = 1$; Relatives Risiko (RR) = 9,0 [95%-KI: 1,2; 68,7], $p = 0,008$). Die supportive Studie wurde 2012 von Statland et al publiziert [17]. Mit einer geringen Abweichung hinsichtlich des Alters (Zulassung ab 18 Jahre, Einschluss ab 16 Jahre) ist die Studienpopulation vom Anwendungsgebiet umfasst und die Dosierung entspricht der maximalen Erhaltungsdosis gemäß der Fachinformation [10], allerdings wurde nicht wie in der Fachinformation empfohlen eine Auftitrierung vorgenommen. Zur supportiven Studie liegen eine Publikation (Statland, 2012 [17]) und ein Studienregistereintrag [4] vor. Studienprotokoll, Studienbericht, und SAP liegen für die Studie nicht vor, weshalb unklar ist, ob die Analysen a priori so geplant waren wie sie berichtet werden. Weiterhin fehlen eine detaillierte Ergebnisdarstellung, Angaben zu Protokolländerungen und -verletzungen, eine Übersicht über die Begleitmedikation und eine Beschreibung der Erfassung der UE. Auch kann die statistische Analyse mit den Angaben aus der Publikation [17] nicht vollständig nachvollzogen werden. Daher wird die Studie NCT00832000 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Über die beiden vom pU eingereichten Studien zu Mexiletin bei nicht-dystropher Myotonie hinaus, existiert eine Serie von aggregierten, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten „N-of-1“-Studien. Die aggregierten Ergebnisse der Studie wurden im Dezember 2018 zusammen mit dem Studienprotokoll von Stunnenberg et al. publiziert [18]. Der pU hat den Studienregistereintrag der Studie in seiner systematischen Literaturrecherche identifiziert, die Studie aber mit dem Ausschlussgrund „A5 - Keine klinische Studie (RCT)“ ausgeschlossen. Die Publikation zur Studie lag zum Zeitpunkt der systematischen Literaturrecherche des pU (02.11.2018) noch nicht vor. In die Studie wurden 30 Personen (22 Männer und 8 Frauen) im Alter von 19 bis 65 Jahren (Mittelwert: 43,4 Jahre) randomisiert, davon 19 mit Chloridkanal-Mutation und 11 mit Natriumkanal-Mutation. Drei Studienteilnehmende beendeten die Studie vorzeitig, davon zwei aufgrund von Nichtteilnahme an Studienvisiten und eine Person beendete den individuellen „N-of-1“-Trial wegen eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE, Urtikaria-ähnlicher Hautausschlag). Die „N-of-1“-Studie jedes Teilnehmenden bestand aus 1 bis 4 Behandlungszyklen. Jeder Behandlungszyklus bestand aus zwei 4-wöchigen Behandlungsperioden in denen die Teilnehmenden jeweils einmal Mexiletin und einmal Placebo erhielten. Die Reihenfolge wurde per Randomisierung

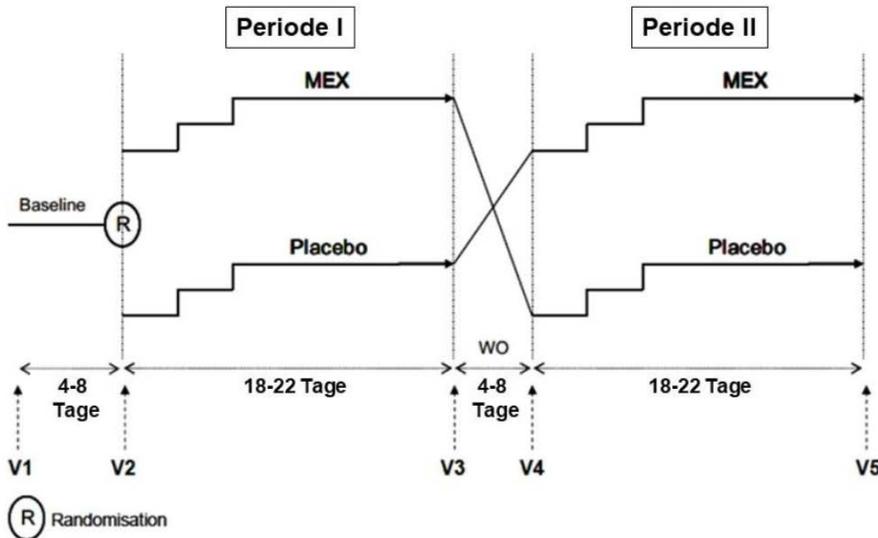
festgelegt. Zwischen den Behandlungsperioden lag eine einwöchige Auswaschphase. Am Ende jedes Behandlungszyklus lag eine zweiwöchige statistische Interimsanalysephase, in der individuell für jeden Studienteilnehmenden berechnet wurde, inwieweit eine Fortführung der Studie im Sinne von einem weiteren Behandlungszyklus für das Individuum sinnvoll wäre. Primärer Endpunkt der Studie war, wie in der supportiven Studie von Statland et al [17], der Schweregrad der Muskelsteifheit, dokumentiert durch ein interaktives Voice-Response-Tagebuch. Durch das interaktive Voice-Response-Tagebuch wurden weiterhin Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit erfasst. Eine Veränderung eines der 4 Symptome um 0,75 Punkte wurde als klinisch bedeutsame Veränderung von drei klinischen Experten in einem Konsensus-Treffen festgelegt. Die Auswertung erfolgte auf Basis eines Bayesianischen Modells. War die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit für eine klinisch bedeutsame Veränderung durch Mexiletin größer als 80 %, dann wurde die Studie beendet und eine reguläre Mexiletin-Therapie begonnen. Im Falle einer A-posteriori-Wahrscheinlichkeit für eine klinisch bedeutsame Veränderung durch Mexiletin von weniger als 20 % wurde die Studie beendet ohne weitergehende Mexiletin-Einnahme. Lag die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit zwischen 20 und 80 %, dann setzte die Person die Studie mit einem weiteren Behandlungszyklus fort. Von den 27 Studienteilnehmenden, die ihre individuelle „N-of-1“-Studie beendeten, durchliefen 23 Teilnehmende einen Behandlungszyklus und 4 Teilnehmende zwei Behandlungszyklen. Für 24 der 27 Teilnehmenden war die Mexiletin-Behandlung anhand der präspezifizierten Kriterien effektiv, für 3 ineffektiv. Eine klassische, frequentistische Auswertung der Studiendaten analog zur Auswertung einer Cross-Over-Studie zeigte eine signifikante Abnahme der Muskelsteifheit von 3,12 Punkten (95%-KI: [2,46; 3,78], $p < 0,001$) innerhalb der Studienteilnehmenden, welche die Studie beendeten. Häufigstes UE waren gastrointestinale Beschwerden, welche bei 21 Teilnehmenden unter Mexiletin-Behandlung auftraten und bei einem unter Placebo-Behandlung.

Die in den „N-of-1“-Studien verwendete Mexiletin-Dosis entsprach der maximalen Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation [9]. Zur Studie liegt eine Publikation (Stunnenberg, 2018 [18]) vor, mit der auch der größte Teil des Studienprotokolls veröffentlicht wurde. Studienbericht und SAP liegen für die Studie nicht vor, weshalb eine detaillierte Ergebnisdarstellung, inklusive einer stratifizierten Analyse von Carry-Over- und Periodeneffekten, Protokollverletzungen und Begleitmedikationen fehlt. Die statistische Auswertung der Studie bezieht nur Studienteilnehmende ein, welche die Studie beendet haben ein. Eine Auswertung bezogen auf die Intention-to-Treat (ITT)-Population liegt nicht vor. Weiterhin war die präspezifizierte MID (Minimal Important Difference) von 0,75 für eine klinisch, bedeutsame Veränderung nicht validiert. Die Studie wurde daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Mexiletin basieren auf der Zulassungsstudie MYOMEX (NCT02336477). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der MYOMEX-Studie

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische 2-stufige Cross-Over-Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin bei Personen mit MC und PC. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Diagnose (MC oder PC).</p> <p><u>Studienablauf</u></p> <p>Die Studie begann mit einer Screening-Visite, an die sich eine 4- bis 8-tägige Auswaschphase anschloss. Diese Auswaschphase ermöglichte die Eliminierung von Mexiletin bei den Teilnehmenden, die bereits vor Einschluss in die Studie Mexiletin erhielten. Dann erfolgte die Baseline-Visite, an die sich zwei Behandlungsperioden von 18–22 Tagen anschlossen. Die Studienteilnehmenden erhielten in einer Behandlungsperiode Mexiletin und in der anderen Behandlungsperiode Placebo. Per Randomisierung (Verhältnis 1:1) wurde festgelegt, mit welcher Behandlung (Mexiletin oder Placebo) begonnen wurde. In der 2. Behandlungsperiode erhielten die Teilnehmenden dann die gegenteilige Intervention. Die Abfolge der Behandlungen wird als Behandlungssequenz bezeichnet. Die beiden Behandlungsperioden waren durch eine 4- bis 8-tägige Auswaschphase voneinander getrennt (Abbildung 1). Am letzten Tag jeder Behandlungsperiode erfolgte jeweils eine Studienvisite.</p>  <p> V1: Screening Besuch (Tag -4) V2: Baseline Besuch (Tag 1); Beginn von Periode I V3: Besuch 3 (Tag 18); Ende von Periode I V4: Besuch 4 (Tag 22); Beginn von Periode II V5: Besuch 5 (Tag 39); Ende von Periode II MEX: Mexiletin </p> <p>Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs (entnommen Herstellerdossier Modul 4 [9])</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetisch eindeutig identifizierte Diagnose von MC und PC. • Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, die in der Lage waren die Studienbedingungen einzuhalten. • Symptome der Myotonie schwerwiegend genug, um eine Behandlung zu rechtfertigen. Der Schweregrad wurde mithilfe der CMS festgelegt (Tabelle 4): <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinische Kriterien: Myotonie wurde als schwerwiegend angesehen, wenn sie mindestens 2 Körperregionen einschloss (obere Extremität, untere Extremität oder Gesicht). ○ Invaliditätskriterium: Myotonie wurde als schwerwiegend angesehen, wenn Patienten die Auswirkungen der Myotonie bei mindestens 3 der 7 Items bezüglich Alltags-Aktivitäten auf der Invaliditäts-Skala der CMS (Tabelle 4) angezeigt haben. <p>Daher waren Personen, bei denen myotone Symptome schwerwiegend genug waren um eine Behandlung zu rechtfertigen, jene Personen mit Myotonie, die mindestens 2 Körperregionen einschlossen und die sich auf mindestens 3 Alltags-Aktivitäten auswirkte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer, die therapienaiv waren oder die Mexiletin in wirksamer Dosierung erhielten und zustimmten, die Behandlung mindestens 4 Tage vor dem Studieneinschluss abbrechen. • Nicht gebärfähige Frauen (d. h. postmenopausal oder chirurgisch sterilisiert) oder solche, die ein medizinisch anerkanntes Kontrazeptivum verwendeten. • Normale Herzuntersuchung durch einen Kardiologen einschließlich EKG und Herzultraschall (falls nicht innerhalb von 3 Monaten vor der Studie bereits schon durchgeführt). <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interkurrentes (wie z. B. ein von einer anderen Krankheit hinzukommendes) Ereignis, das die Muskelfunktion beeinträchtigen könnte (Infektion, Trauma, Fraktur usw.). • Renale, hepatische, respiratorische, Schilddrüsen-, andere neuromuskuläre oder Herzerkrankungen, die für eine Mexiletin-Behandlung als Kontraindikation gelten o. die klinische Beurteilung von Mexiletin in dieser Studie beeinträchtigen würden. • Verwendung eines der folgenden Medikamente, die die Muskelfunktion beeinträchtigen können: Diuretika, Antiepileptika (Natriumkanalblocker), Antiarrhythmika, Kortikosteroide und Beta-Blocker. • Allergie gegen Mexiletin.
Intervention und Zahl der Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Angabe zur Anzahl an Personen im Screening • Einschluss von insgesamt 26 Personen • Randomisiert in Behandlungsarm „Placebo-Mexiletin“: N = 13 • Randomisiert in Behandlungsarm „Mexiletin-Placebo“: N = 13
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort 6 Studienzentren in Frankreich (Paris, Lyon, Marseille, Nizza, Nantes, Anger)</p> <p>Zeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient, erste Visite: 06.06.2011 • Letzter Patient, erste Visite: 20.11.2013 • Letzter Patient, letzte Visite: 27.01.2014 • Studiendauer: 31,8 Monate

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Schweregrad der Muskelsteifheit, anhand einer VAS</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGI-Wirksamkeitsindex (Beurteilung der globalen Wirksamkeit (gut / mittelmäßig / schlecht / keine) durch Arzt und Studienteilnehmenden). • Körperliche Funktionalität: Mobilität, erfasst mithilfe des „Chair Test“. • INQoL • CMS-Score • Patientenpräferenz zwischen 2 Behandlungsperioden. • Anzahl der nicht-tolerierbaren Zunahme des Schweregrads der Myotonie, die den Widerruf der Einwilligungserklärung seitens der/des Studienteilnehmenden bedingt hat. • Messung der Amplitudenverringerng des zusammengesetzten Muskelaktionspotentials (compound muscle action potential), das vom „abductor digiti minimi“-Muskel nach wiederholten kurzen Belastungstests bei Raumtemperatur und Kälteexposition aufgezeichnet wurde. • Mexiletinhydrochlorid-Plasmakonzentrationen. • Überprüfung Validität und Reliabilität der CMS. <p>Nach Aufhebung der Verblindung wurden folgende sekundären Endpunkte hinzugefügt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung über die Zeit für den Wert der Muskelsteifheit. • Prozentsatz der Studienteilnehmenden mit einer absoluten VAS-Änderung ≥ 50 mm im Vergleich zu Behandlungsbeginn. • Evaluation der Mexiletin-Spiegel als Funktion der VAS zur Muskelsteifheit in der mITT-Population. • Evaluation der Mexiletin-Spiegel als Funktion der Mexiletin-Dosis pro Körpergewicht in der mITT-Population. <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: Frequenz und Schweregrad • Laborwertveränderungen • Veränderungen der Vitalzeichen • CGI-Toleranz-Index (Beurteilung der globalen Verträglichkeit (sehr gut / gut / moderat / schlecht) durch Arzt und Patient) • EKG-Veränderungen
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Laut Studienprotokoll war eine getrennte Analyse des primären Endpunktes nach Diagnose (MC/PC) geplant. • Subgruppenanalysen laut SAP Version 5.1: Alle Analysen stratifiziert nach Diagnose (MC/PC).

Abkürzungen: CGI: Clinical Global Impression, CMS: Clinical Myotonia Rating Scale, INQoL: Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire, MC: Myotonia congenita, mITT: modifizierte Intention-To-Treat, PC: Paramyotonia congenita, VAS: visuelle Analogskala.

Studienprotokoll / SAP

Das Studienprotokoll wurde viermal geändert. Vor Studienbeginn wurde das Protokoll basierend auf einer Anfrage der Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) geändert, um eine EKG-Auswertung nach Behandlungsbeginn hinzuzufügen (Änderung 1 zu Protokollversion 1.3 vom 22.11.2010).

Nach Studienbeginn (06.06.2011) wurde das Patienteninformationsblatt aktualisiert, um das EKG-Verfahren näher zu erläutern (Änderung 2 zu Protokollversion 1.3, genehmigt am 06.09.2011). Am

24.10.2011 gab es einen neuen Prüfarzt im Studienzentrum in Nizza (Änderung 3 zu Protokollversion 1.3, genehmigt am 24.10.2011). Für die Änderungen 2 und 3 erfolgte keine Erstellung eines neuen Studienprotokolls zum Zeitpunkt der Änderungen.

Das Protokoll wurde letztmalig im Juni 2013 geändert, um den Rekrutierungszeitraum und die Studiendauer zu verlängern. (Änderung 4 zu Protokollversion 2.0 vom 24.06.2013).

Vom SAP liegt nur Version 5.1 vom 27. Juli 2015 (1,5 Jahre nach Studienende) vor. Änderungen zu Studienbeginn geplanter Analysen können somit nur eingeschränkt nachvollzogen werden. Im Studienbericht wird angegeben, dass nach Aufhebung der Verblindung, die Definition der Per-Protocol (PP)-Population angepasst wurde und folgende sekundäre Analysen hinzugefügt wurden:

- Veränderung des Schweregrades der Muskelsteifheit (mittels visueller Analogskala, VAS) über die Zeit für die modifizierte Intention-to-Treat (mITT)-Population.
- Prozentualer Anteil der Personen mit einer absoluten Änderung des VAS-Baseline-Scores um ≥ 50 mm für die mITT- und PP-Population.
- Evaluation der Mexiletin-Spiegel als Funktion der VAS zur Muskelsteifheit in der mITT-Population.
- Evaluation der Mexiletin-Spiegel als Funktion der Mexiletin-Dosis pro Körpergewicht in der mITT-Population.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention Mexiletin

Intervention	Kontrolle
<p>Mexiletinhydrochlorid wurde einmal täglich (200 mg) für 3 Tage (Tag 1–3 oder Tag 22–24, abhängig von der Behandlungsperiode), dann zweimal täglich (400 mg) für 3 Tage (Tag 4–6 oder Tag 25–27) und schließlich dreimal täglich (t.i.d.) (600 mg) bis zum Ende der Behandlungsperiode (Tag 7–17 oder Tag 28–38) eingenommen. Mexiletinhydrochlorid sollte möglichst vor Beginn einer Mahlzeit oral eingenommen werden.</p> <p>Beim Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen konnte die behandelnde Person die Dosis in 200-mg-Schritten reduzieren. Bei anhaltenden nicht tolerierbaren Nebenwirkungen wurde die Behandlung beendet.</p>	<p>Das Placebo war im Aussehen identisch zu Mexiletinhydrochlorid und wurde im selben Dosierungsschema wie Mexiletinhydrochlorid verabreicht.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine definiert. • Gemäß den Ausschlusskriterien waren Personen, welche Diuretika, Antiepileptika (Natriumkanalblocker), Antiarrhythmika, Kortikosteroide oder Beta-Blocker einnahmen, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine definiert. • Begleitmedikation, inklusive nicht-verschreibungspflichtiger Medikamente, Vitamine und pflanzlicher Arzneimittel wurden dokumentiert. 	

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen für den „Chair Test“, die Clinical Myotonia Rating Scale (CMS) und den Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire (INQoL) durchgeführt.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 3: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der MYOMEX-Studie

Endpunkt	Kategorie ¹⁾	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit (Primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Ja
Mobilität / „Chair Test“	Morbidität	Ja	Ja
Clinical Myotonia Rating Scale (CMS)	Morbidität	Ja	Ja
Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire (INQoL)	Morbidität / Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse ¹⁾²⁾	Sicherheit	Ja	Ja ²⁾

¹⁾ Mortalität/Todesfälle werden im Rahmen der Sicherheit erfasst. Da innerhalb der Studie keine Todesfälle aufgetreten sind, liegen keine Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität vor.

²⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: visuelle Analogskala.

Alle zur Bewertung des Zusatznutzens von Seiten des pU in Modul 4 des Herstellerdossiers herangezogenen Endpunkte werden für diese Nutzenbewertung als patientenrelevant eingeschätzt. Für alle weiteren im Studienbericht aufgeführten Endpunkte (Clinical Global Impression (CGI-) Wirksamkeits- und Toleranzindex, Patientenpräferenz zwischen den zwei Behandlungsperioden, Amplitudenverringerng des zusammengesetzten Muskelaktionspotentials) wird der Einschätzung des pU gefolgt, dass es sich hierbei um keine patientenrelevanten Endpunkte handelt.

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte (s. Tabelle 3) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 4–6.

Tabelle 4: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit
Operationalisierung	<p>Der Schweregrad der Muskelsteifheit wurde von Studienteilnehmenden mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst. Die VAS bestand aus einer 10 cm geraden horizontalen Linie, die kontinuierlich das Ausmaß der Muskelsteifheit von ‚keine Steifheit‘ (VAS-Wert 0) bis ‚schlimmstmögliche Steifheit‘ (VAS-Wert 100) repräsentiert. Die Patienten schätzen durch eine Markierung auf der Linie den Grad der Muskelsteifheit innerhalb der letzten drei Tage ein. Die Markierung der Patienten wurde auf der Linie zum nächsten Millimeter (entsprechend einer 100-Punkte-Skala) gemessen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung erfolgte jeweils am ersten und am letzten Tag jeder Behandlungsperiode (Tag 1, 18, 22, 39) im Studienzentrum. Weiterhin erfolgte eine Erhebung zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung (Tag 4, 7, 25, 28) beim Patienten zu Hause.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität</p> <p>Test-Retest-Reliabilität, Änderungssensitivität und konvergente Validität einer VAS zur Muskelsteifheit wurde in einer Studie mit 6 Personen mit MC (4 mit Mexiletin-Therapie, 2 ohne Mexiletin-Therapie) untersucht [7]. In der Studie wurde die Skala nur anhand der geordneten Struktur der Daten (Ränge) bewertet. Trotz der geringen Anzahl an Studienteilnehmenden gibt es Hinweise, dass die Test-Retest-Reliabilität und Änderungssensitivität für die VAS ausreichend ist [7]. Weiterhin wurde konvergente Validität zum „Timed Up and Go Test“ (Messung der Zeit die eine Person benötigt, um von einem 45 cm hohen Stuhl aufzustehen, 3 m zu gehen, sich umzudrehen, zurückgehen und sich wieder hinzusetzen), nicht aber mit dem „Timed Stands Test“ (Messung der Zeit die benötigt wird, um von einem 45 cm hohen Stuhl ohne Armlehne 10 mal aufzustehen und sich wieder hinzusetzen) gezeigt [7].</p> <p>Der pU analysiert neben der kontinuierlichen Änderung der Skala von Beginn der Behandlungsperiode bis zum Ende und darauf basierender Mittelwertdifferenzen auch Responderanalysen für eine Verringerung um ≥ 50 mm im Vergleich zu Behandlungsbeginn. Patienten mit einem Wert < 50 mm zu Behandlungsbeginn werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Diese Responderanalyse wurde post hoc nach Aufhebung der Verblindung zum SAP hinzugefügt. Die Wahl der Responseschwelle von ≥ 50 mm wird nicht begründet und nicht anhand von Literatur abgeleitet. Eine Änderung um 50 mm entspricht einer Änderung um die Hälfte des Maximalwerts der Skala. Es liegt keine Validierung der Responseschwelle vor. Daher ist unklar, ob diese Responseschwelle einen minimal klinisch relevanten Unterschied (MID) darstellt. Für Personen mit einem Baseline-Wert < 50 mm ist anzunehmen, dass auch eine geringere Änderung klinisch relevant sein kann. Diese werden von der Analyse systematisch ausgeschlossen.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Muskelsteifheit ist eines der Kernsymptome der Myotonien und wird in der vorliegenden Operationalisierung vom Patienten selbst beurteilt. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die VAS zur Muskelsteifheit wird als patientenrelevanter Endpunkt erachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der fehlenden Validierung der Response-schwelle werden ausschließlich Daten zu Mittelwertdifferenzen und Hedges' g dargestellt.</p>
Endpunkt	Mobilität / „Chair Test“
Operationalisierung	<p>Beim „Chair Test“ wird gemessen, wieviel Zeit eine Person benötigt, um von einem Stuhl aufzustehen, um diesen herumzugehen und sich wieder hinzusetzen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung erfolgte zu Baseline (Beginn der ersten Behandlungsperiode) und am letzten Tag jeder Behandlungsperiode und wurde für jeden Patienten vom gleichen Prüfarzt durchgeführt (Tag 1, 18, 39).</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Beschreibung der Operationalisierung des „Chair Test“ erfolgt nur oberflächlich. Es ist unklar, um was für einen Stuhl es sich handelt (Höhe, mit oder ohne Armlehne), in welchem Umkreis die Person um den Stuhl herumgegangen ist und ob es den Patienten erlaubt war, sich während des Gehens am Stuhl abzustützen. Weiterhin ist unklar, ob der Test lediglich einmal durchgeführt wurde oder ob mehrere Probeversuche möglich waren. Dies ist im Rahmen der Erkrankung durchaus von Bedeutung, da es bei einigen Erkrankungstypen zu einem Warm-up-Phänomen kommt, bei dem eine bessere Testdurchführung nach einer Aufwärmphase möglich ist [19]. Auch im Studienprotokoll und dem Case Report Form ist keine detailliertere Beschreibung des Tests zu finden, was auf eine fehlende Standardisierung des „Chair Test“ schließen lässt und die Gefahr von Messfehlern erhöht. Auch die Erhebung durch den gleichen Prüfarzt zu allen Zeitpunkten pro Patient kann die fehlende Standardisierung nicht ausgleichen.</p> <p>Validität</p> <p>Der pU legt im Herstellerdossier keine Validierungsstudien für den „Chair Test“ vor und verweist lediglich auf eine Beschreibung des Warm-up-Phänomens von Personen mit Myotonie beim „Chair Test“ [19]. Der „Chair Test“ weist eine gewisse Ähnlichkeit mit dem „Timed Up and Go Test“ auf. Bei diesem Test wird die Zeit gemessen, die eine Person benötigt, um von einem 45–46 cm hohen Stuhl aufzustehen, 3 m zu gehen, sich umzudrehen, zurückzugehen und sich wieder hinzusetzen. Für diesen Test liegen Validierungsstudien in 60 älteren, gebrechlichen Personen [12] sowie in 6 Personen mit MC (4 mit Mexiletin-Therapie, 2 ohne Mexiletin-Therapie) vor [7], welche eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität für den Test zeigen. Bei älteren, gebrechlichen Personen wurde weiterhin eine moderate bis hohe Korrelation mit der Berg-Gleichgewichtsskala, der Gehgeschwindigkeit und dem Barthel-Index der Alltagskompetenzen gezeigt [12]. Die Studie bei Patienten mit MC zeigt Änderungssensitivität des „Timed Up and Go Test“ und hohe Korrelationen mit selbstberichteten Angaben zur Muskelsteifheit anhand einer VAS und der Borg's-Categorie-Ratio-Skala (BorgCR10) [7]. Aufgrund der geringen Standardisierung des „Chair Test“ innerhalb der MYOMEX-Studie ist die Übertragbarkeit der psychometrischen Eigenschaften des „Timed Up and Go Test“ auf den „Chair Test“ nicht möglich.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Mithilfe des „Chair Test“ soll die Mobilität der Personen gemessen werden. Die Mobilität einer Person wird als patientenrelevant eingestuft, allerdings ist unklar, inwieweit der „Chair Test“ die gesamte Mobilität der untersuchten Personen vollumfänglich widerspiegeln kann. Die Belastung während des Tests ist sehr kurz. Bei Patienten mit Warm-up-Phänomen oder paradoxer Myotonie ist unklar, inwieweit ein einmaliger, kurzen Test Aussagen über die gesamte Mobilität der untersuchten Personen zulässt.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Aufgrund der fehlenden Standardisierung und fehlender Nachweise für die Validität wird der „Chair Test“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
Endpunkt	Clinical Myotonia Rating Scale (CMS)
Operationalisierung	<p>Die CMS bewertet das Ausmaß der Myotonie anhand von 2 Skalen: dem <u>klinischen Schweregrad</u>, welcher klinische Symptome in verschiedenen Körperregionen (Augenlider, Augen, Kauen und Schlucken, Arme, Beine, Atemmuskulatur) erfasst, und einer <u>Invaliditätsskala</u>, welche Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens (Sprache, Handschrift / Schreiben mit der Hand, Essen, Hygiene, Anziehen, Gehen und Treppen auf- und absteigen) abbildet. Die beiden Skalen (klinischer Schweregrad und Invaliditätsskala) werden getrennt voneinander bewertet. Es wird kein Gesamtwert über beide Skalen hinweg gebildet.</p> <p>Die Erhebung des <u>klinischen Schweregrades</u> erfolgt durch einen Studienarzt anhand kurzer, funktioneller Tests, wie beispielsweise 5-maliges Schließen und Öffnen der Augen, des Mundes und der Hände, Kontraktionen der Zehen sowie Untersuchung der Augenbewegungen und der Atmung. Für jede für den klinischen Schweregrad relevante Körperregion wird basierend auf der Beurteilung des Arztes ein Punktwert als Produkt aus der Schwere/Intensität der Symptome (Faktor „Severity Factor“) und der Häufigkeit der auftretenden Symptome (Faktor „Provoking Factor“) berechnet. Der so berechnete Wert für die Körperregion Augenlider, Augen sowie Kauen und Schlucken wird mit 0,5 gewichtet. Alle anderen Körperregionen (rechter Arm, linker Arm, rechtes Bein, linkes Bein, Atemmuskulatur) gehen mit einem Gewicht von 1 in den Wert ein, der über alle Körperregionen aufsummiert wird. Die Berechnung des Wertes wird im Protokoll-Annex 2.0 (vorliegend im französischen Original und in englischer Übersetzung) sowie im SAP beschrieben. Bei der Übersetzung der CMS vom Französischen ins Englische wurden die Gewichtungsfaktoren für Arme, Beine und die Atemmuskulatur sowie die Punktwerte für die Häufigkeit („Provoking Factor“) der Atemmuskulatur falsch übertragen. Weiterhin unterscheiden sich die Maximalpunktzahl und die Definition einzelner Punktwerte für die Körperregion Atemmuskulatur zwischen Protokoll (französisches Original) und SAP. Für den Schweregrad („Severity Factor“) der Atemmuskulatur sind im Protokoll Werte von 0 (keine Beschwerden) bis 3 (permanente Beschwerden) angegeben, während im SAP ein Wertebereich von 0 bis 4 angegeben wird. Der Faktor für die Häufigkeit („Provoking Factor“) nimmt im Protokoll (französisches Original) Werte von 1 bis 5 an, während im SAP Werte von 0 bis 4 definiert sind. Für alle anderen Körperregionen nehmen „Severity Factor“ und „Provoking Factor“ übereinstimmend zwischen Protokoll und SAP Werte von 0 bis 4 an. Durch die beschriebenen Diskrepanzen, ergibt sich ein Unterschied in der Gesamtpunktzahl (von einem Punkt), der auf Basis der Protokollversion bei 103 Punkten und auf Basis des SAP bei 104 Punkten liegt.</p> <p>Für die <u>Invaliditätsskala</u> werden die Subskalen Handschrift / Schreiben mit der Hand, Gehen und Treppen auf- und absteigen durch kurze funktionelle Tests (Schreiben eines Satzes, 3–5 m Gehen, Steigen von 5 Treppenstufen, wenn möglich) durch den Arzt eingeschätzt. Die genaue Erhebung der weiteren Subskalen (Sprache, Essen, Hygiene, Anziehen) ist unklar. In Modul 4 des Herstellerdossiers wird angegeben, dass die gesamte Invaliditätsskala vom Patienten berichtet wird. In der Beschreibung der Skala im SAP werden allerdings wie zuvor beschrieben funktionelle Test zum Schreiben, Gehen und Treppensteigen aufgeführt, weshalb nicht von einem Patientenbericht für diese Sub-skalen ausgegangen wird. Die Beschreibung der weiteren Subskalen im SAP lässt vermuten, dass die Einordnung in die Kategorien der Subskalen ebenfalls durch das behandelnde Personal vorgenommen wurde, z. B. Kategorie 2 der Skala Sprache: „Moderat beeinträchtigt. Wir müssen ihn gelegentlich bitten sich zu wiederholen“ oder Kategorie 1 Hygiene: „Ein bisschen langsam, aber es sollte nicht geholfen werden“.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Es bleibt dabei unklar, inwieweit eine Befragung der Studienteilnehmenden durch den Arzt erfolgte oder inwieweit der Studienarzt dies durch eigene Beobachtung am Studientag bewertete. Auch für die Invaliditätsskala bestehen Unterschiede zwischen den Angaben im Protokoll und im SAP. Im Protokoll nimmt die Subskala Essen Werte von 0 bis 4 an, im SAP Werte von 0 bis 3. Die Subskala Gehen weist im Protokoll einen Wertebereich von 0 bis 5 auf, im SAP von 0 bis 4. Alle anderen Subskalen stimmen zwischen Protokoll und SAP überein. Insgesamt ergibt sich daraus eine Diskrepanz von 2 Punkten zwischen der maximal erreichbaren Gesamtpunktzahl von 29 Punkten laut Protokoll und 27 Punkten laut SAP.</p> <p>Aufgrund der teilweisen Bewertung der Domänen mittels funktioneller Tests wird angenommen, dass der Bezugszeitraum der CMS „im Moment“ ist.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Zu Validierungszwecken wurde die CMS bei der Baseline-Visite (Tag 1) 2 Mal von jeweils unterschiedlichen Prüfern erhoben. Im weiteren Verlauf der Studie erfolgte die Erhebung jeweils am letzten Tag jeder Behandlungsperiode (Tag 18 und Tag 39) vom gleichen Prüfer wie zu Baseline.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung der CMS ist unklar, da Unterschiede in der Bewertung der Einzelskalen zwischen dem Protokoll und dem SAP bestehen. Für die in Annex 2.0 des Studienprotokolls angegebene Operationalisierung ergibt sich ein Wertebereich von 0 bis 103 Punkte für den klinischen Schweregrad und ein Wertebereich von 0 bis 29 Punkte für die Invaliditätsskala. Die SAP-Version der CMS hat abweichend davon einen Wertebereich von 0 bis 104 Punkte für den klinischen Schweregrad und von 0 bis 27 Punkte für die Invaliditätsskala. Diese Diskrepanz ist zwar auch im Herstellerdossier beschrieben, wird vom pU aber nicht aufgeklärt. Das Protokoll wurde vor Studienbeginn erstellt, die vorliegende Version des SAP ca. 1,5 Jahre nach Beendigung der Studie. Die dargelegten Unterschiede in der Operationalisierung der CMS könnten beispielsweise aus einer Änderung der CMS während der Studie resultieren. Eine solche Änderung wird aber weder im Protokoll als Protokolländerung, noch im SAP als Änderung der statistischen Analyse beschrieben. Die Operationalisierung der CMS wird als nicht nachvollziehbar bewertet.</p> <p>Validität</p> <p>Die CMS wurde für die Studie neu entwickelt. Grundlage dafür bildete eine Bewertungsskala zur Torsionsdystonie [5]. Der Aufbau der Skala wurde übernommen, inhaltlich wurde sie dem veränderten Krankheitsbild angepasst. Da die Entwicklung des Instruments in den vorliegenden Unterlagen nicht beschrieben wird, ist unklar auf welcher Basis diese inhaltlichen Änderungen vorgenommen wurden. Daher wird die Inhaltsvalidität der Skala als unklar bewertet.</p> <p>Zur Validierung wurde innerhalb der Studie die konvergente Validität, durch Korrelationen der beiden CMS-Skalen mit der VAS Muskelsteifheit und der Lebensqualitätsdomäne des INQoL, gezeigt (z. B. Korrelation klinischer Schweregrad mit VAS: Spearman-Koeffizient = 0,7; Invaliditätsskala mit VAS: Spearman-Koeffizient = 0,69). Die Korrelation zwischen der mit dem INQoL ermittelten Lebensqualität war für den klinischen Schweregrad höher (Spearman-Koeffizient = 0,67) als für die Invaliditätsskala (Spearman-Koeffizient = 0,47). Korrelationen zwischen den Symptomskalen des INQoL und den Skalen der CMS wurden dagegen nicht berechnet.</p> <p>Interrater-Reliabilität zwischen 2 Interviewern wurde durch Berechnung von gewichteten Kappa-Koeffizienten für einzelne Subskalen, nicht aber für die Gesamtskalen (klinischer Schweregrad, Invaliditätsskala) berechnet. Die Werte für die Kappa-Koeffizienten lagen zwischen -0,02 (Faktor Häufigkeit, rechter Arm) und 0,73 (Schweregrad Augenlider) für die Subskalen des klinischen Schweregrades. Moderate bis hohe Kappa-Werte ($\geq 0,4$) und damit akzeptable Interrater-Reliabilität wurden beobachtet für Augenlider, Augen, Kauen und Schlucken und Atemmuskulatur. Kappa-Koeffizienten für den Faktor für die</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Häufigkeit für beide Arme und Beine lagen alle unter 0,4, was auf eine geringe Interrater-Reliabilität dieser Werte schließen lässt. Gewichtete Kappa-Koeffizienten für Interrater-Reliabilität der Subskalen der Invaliditätsskala lagen bis auf für die Domänen Schreiben und Essen (0,35) jeweils bei über 0,4 (bis maximal 0,82 (Hygiene)). Zusätzlich wurde die Interrater-Reliabilität der Gesamtpunktwerte mithilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) abgeschätzt. Die Werte lagen bei 0,54 für den klinischen Schweregrad und 0,65 für die Invaliditätsskala.</p> <p>Daten zu Test-Retest-Reliabilität, Änderungssensitivität und MID liegen nicht vor.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Mithilfe der CMS erfolgt eine Beurteilung von Symptomen und Einschränkungen des Patienten durch den Prüfarzt. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Allerdings kann aufgrund der unklaren Inhaltsvalidität nicht abgeschätzt werden, inwieweit die Items der CMS alle relevant für Patienten mit diesem Krankheitsbild sind und alle für Patienten relevanten Symptome und Einschränkungen mithilfe der Skala abgebildet werden.</p> <p>Fazit</p> <p>Die CMS wurde für die MYOMEX-Studie neu entwickelt und nicht im Vorfeld validiert. Die Operationalisierung der Einzel- und Gesamtpunktwerte unterscheidet sich teilweise zwischen Studienprotokoll und SAP und wird daher als nicht nachvollziehbar bewertet. Daten zu Test-Retest-Reliabilität, Änderungssensitivität und MID liegen nicht vor. Konvergente Validität konnte innerhalb der MYOMEX-Studie ansatzweise gezeigt werden. Die Interrater-Reliabilität für den klinischen Schweregrad ist nur eingeschränkt vorhanden. In der Gesamtschau wird aufgrund der Unklarheiten bei der Operationalisierung, der unklaren Inhaltsvalidität und der unzureichenden Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften der Endpunkt CMS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire (INQoL)
Operationalisierung	<p>Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte mit dem INQoL (Version 1.2).</p> <p>Der Fragebogen besteht aus 3 Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ○ Muskelschwäche (3 Items) ○ Muskelblockade (3 Items) ○ Schmerzen (3 Items) ○ Fatigue (3 Items) • Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktivitäten (5 Items) ○ Unabhängigkeit (3 Items) ○ Soziale Beziehungen (10 Items) ○ Emotionen (6 Items) ○ Körperwahrnehmung (3 Items) • Behandlungseffekt: <ul style="list-style-type: none"> ○ wahrgenommener (3 Items) und erwarteter (3 Items) Behandlungseffekt <p>Die Beantwortung der Fragen erfolgt auf einer 7-Punkte-Likert-Skala. Der INQoL erfragt Symptome und den Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität bezogen auf die</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>momentane Befindlichkeit. Der Punktwert wird als prozentualer Anteil an der Maximalpunktzahl für jede Subdomäne berechnet, woraus sich ein Wertebereich von 0 bis 100 ergibt. Höhere Werte stellen eine größere Einschränkung der Lebensqualität dar. Für die Skalen zur Symptomatik bedeutet ein Wert von 0 die Abwesenheit des jeweiligen Symptoms. Die An- bzw. Abwesenheit jedes der 4 Symptome wird mit einer separaten, jeder Symptomatik-Subdomäne vorangestellten Frage ermittelt. In jeder Symptomatik-Subdomäne folgen drei Fragen, welche 1. das Ausmaß des Symptoms, 2. das Ausmaß an Schwierigkeiten aufgrund des Symptoms und 3. die Bedeutung der Schwierigkeiten für den Teilnehmenden aufgrund des Symptoms erfragen.</p> <p>Für den INQoL kann ein Gesamtwert (aus allen 10 Subdomänen) und ein Wert für die Lebensqualität, der alle Subdomänen der Domäne Lebensqualität enthält, berechnet werden. Fehlende Werte wurden itemspezifisch nach festgelegten Regeln ersetzt. In Herstellerdossier und Studienbericht erfolgt die Darstellung aller 10 Subdomänen und der Domäne des Lebensqualitätswertes; der Gesamtwert wird nicht berechnet. Weiterhin wird post hoc eine separate Auswertung für das Vorhandensein der einzelnen Symptome (Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue) vorgenommen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung erfolgte zu Baseline (Tag 1) und am letzten Tag jeder Behandlungsperiode (Tag 18, Tag 39). Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des INQoL ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Kritisch anzumerken ist der kurze Bezugszeitraum des Fragebogens, der den momentanen Zustand des Teilnehmenden erfragt. Der Fragebogen wurde während eines eintägigen Aufenthaltes im Studienzentrum ausgefüllt. Der momentane Zustand des Teilnehmenden kann daher durch die Untersuchungen innerhalb der Studie beeinflusst worden sein. Es wird nicht beschrieben, in welcher Reihenfolge die Untersuchungen, Tests und das Ausfüllen des Fragebogens stattgefunden haben. Eine Beeinflussung des Ausfüllverhaltens durch weitere Untersuchungen und Tests kann innerhalb der Studie daher nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Validität Die Fragebogenentwicklung basierte auf semi-strukturierten Interviews von 41 Personen mit neuromuskulären Erkrankungen und einem postalischen Survey von 252 Personen. In die Fragebogenentwicklung waren Personen mit neuromuskulären Erkrankungen involviert, darunter auch Personen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen [20]. Inhaltsvalidität wird daher als gegeben angesehen. Der Fragebogen wurde insgesamt 3 Mal pilotiert, geändert und re-pilotiert [20]. Die erstmalige Validierung erfolgte an insgesamt 95 Patienten [20]. Test-Retest-Reliabilität wurde anhand von 2 Messungen im Abstand von einer Woche mittels der Bland-Altman-Methode untersucht. 8 der 10 Subdomänen hatten eine mittlere Änderung um weniger als 2 Punkte. 2 Subdomänen (Muskelschwäche und Körperwahrnehmung) wiesen größere Änderungen auf, die bezogen auf den Gesamtwert aber auch als akzeptabel angesehen wurden [20]. In der Validierungsstudie für die italienische Version des Fragebogens wurde ein ICC von 0,7 oder höher für die Test-Retest-Reliabilität anhand von 2 Messungen im Abstand von 3 Wochen für 9 der 10 Subdomänen berichtet (ICC = 0,46 für Behandlungseffekt) [13]. Die Reliabilität des INQoL wird daher insgesamt als nachgewiesen angesehen.</p> <p>Zur Überprüfung der Konstruktvalidität wurden Korrelationen des INQoL mit funktionellen Skalen und verschiedenen validierten Fragebögen, z. B. VAS für Schwäche, Muskelsteifheit, Schmerzen, Barthel-Index, SF-36 untersucht [13,15,20]. Insgesamt entsprachen die beobachteten Korrelationen den erwarteten Korrelationen, sodass Konstruktvalidität nachgewiesen werden konnte.</p> <p>Eine umfassende Analyse der Änderungssensitivität liegt nicht vor. Innerhalb der erstmaligen Validierungsstudie wurden bei 25 Personen Änderungen nach 3 bis 6 Monaten</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>ausgehend von der Baseline-Erhebung gemessen [20]. Insgesamt 4 Personen berichteten eine Verbesserung, 7 Personen eine Verschlechterung und 14 Personen keine Änderungen. Die Änderungen in den INQoL-Subdomänen waren nur sehr gering, entsprachen aber den erwarteten Richtungen (Abnahme der Werte bei Verbesserung und Zunahme der Werte bei Verschlechterung) [20]. Aufgrund der kleinen Fallzahl und der insgesamt nur geringen Änderungen können diese Ergebnisse nur als Hinweis, nicht aber als Nachweis für Änderungssensitivität gewertet werden. Untersuchungen zu einer MID liegen nicht vor.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Der INQoL misst Symptomatik und Lebensqualität bei Personen mit neuromuskulären Erkrankungen. Bei der Ermittlung der Punktwerte für die Subdomänen zur Symptomatik stehen Schwierigkeiten aufgrund der Symptome und deren Wichtigkeit für die Betroffenen im Vordergrund. Daher werden die für den INQoL berechneten Punktwerte der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet. Zusätzlich zu den Punktwerten erfolgt eine Analyse über das generelle Vorhandensein der 4 mit dem INQoL erfragten Symptome. Die Ergebnisse dieser Auswertung erfolgt im Abschnitt Morbidität. Die Subdomänen zum Behandlungseffekt bilden weder Morbidität, noch Lebensqualität ab. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“ Die Ergebnisse zum INQoL werden für die Nutzenbewertung mit Ausnahme der Subdomänen zum Behandlungseffekt herangezogen.</p> <p>Die parallele Darstellung der Einzelpunktwerte für die 5 Subdomänen, der Domäne Lebensqualität und des Lebensqualitäts Gesamtwertes im Herstellerdossier, führt zur Mehrfachberücksichtigung dieser Items bei der Auswertung. Um diese Multiplizität der Daten zu vermeiden, wird für die Nutzenbewertung nur der Lebensqualitäts Gesamtwert dargestellt. Daneben werden die Punktwerte für die 4 Symptomdomänen (Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue) dargestellt. Weiterhin erfolgt eine Darstellung der Auswertungen zum Vorhandensein der Symptome Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue in der Endpunktkategorie Morbidität. Auch hier kommt es zur Mehrfachberücksichtigung einzelner Items, allerdings unter unterschiedlichen Konzepten. Es erfolgt die Darstellung der Symptomatik (Morbidität) auf der einen Seite und die Darstellung der durch die Symptomatik bedingten Lebensqualität auf der anderen.</p>

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Operationalisierung	<p>Ein <u>unerwünschtes Ereignis (UE)</u> innerhalb der Studie ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis bei Studienteilnehmenden unabhängig von einer kausalen Beziehung zur verabreichten Behandlung.</p> <p>Ein UE ist daher jedes unbeabsichtigte und ungünstige Anzeichen (einschließlich eines Laborbefundes), Symptom, Syndrom oder eine Krankheit, unabhängig davon, ob es mit dem verabreichten Arzneimittel in Zusammenhang steht oder nicht.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u>: Alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die zum Tode führen oder lebensbedrohlich sind, zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder diesen verlängern, eine signifikante oder dauerhafte Beeinträchtigung, Behinderung oder eine angeborene Anomalie oder Missbildung verursachen unabhängig von der verabreichten Dosis des Medikaments.</p>

Unerwünschte Ereignisse	
	<p>Todesfälle wurden innerhalb der Erhebung zu UE erfasst.</p> <p>Zu den UE zählten eine Verschlechterung von Vitalwerten (Blutdruck, Puls, Gewicht, Temperatur) und klinischen Laborparametern sowie EKG-Veränderungen.</p> <p>Eine Einteilung in die Schweregrade mild, moderat oder schwer erfolgte durch den Prüfarzt. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden nicht definiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden zur Studienvisite am letzten Behandlungstag jeder Behandlungsperiode (Tag 18 und 39) erfragt, sowie bei ungeplanten Zwischensitsen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-/Sicherheitspopulation.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung kann prinzipiell nachvollzogen werden. Die Kriterien für die Einteilung der Schweregrade sind unklar.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt:

- VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit
- INQoL
- Unerwünschte Ereignisse

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der MYOMEX-Studie

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Baseline/ Beginn Behand- lungsperiode 1 [Tag 1]	Ende Behandlungs- periode 1 [Tag 18]	Beginn Behandlungs- periode 2 [Tag 22]	Ende Behandlungs- periode 2 [Tag 39]
VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit	X	X	X	X
INQoL	X	X		X
Unerwünschte Ereignisse		X		X

Abkürzungen: VAS: Visuelle Analogskala, INQoL: Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire.

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene

Tabelle 8: Verzerrungspotential der MYOMEX-Studie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
MYOMEX	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Ja ³⁾	Unklar ⁴⁾	Unklar ⁵⁾	Unklar

¹⁾ Eine Randomisierungsliste mit fortlaufenden Nummern wurde von einer an der Studiendurchführung unbeteiligten Person erstellt; das Verfahren zur Erstellung der Randomisierungsliste ist unklar. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Diagnose.

²⁾ Computergestütztes Verfahren für Gruppenzuteilung.

³⁾ Studienteilnehmende, der Sponsor und das Personal waren gemäß Protokoll verblindet. Placebo und Mexiletin wurden in identisch aussehenden Kapseln verabreicht. Eine teilweise Entblindung aufgrund der Wirkung bzw. Nebenwirkung des Prüfmedikaments ist nicht auszuschließen; insbesondere auch, weil 56 % der Studienteilnehmenden vor Studienbeginn bereits Mexiletin erhalten hatten.

⁴⁾ Der SAP liegt ausschließlich in der Version 5.1. (vom 27.07.2015) vor, welche ca. 1,5 Jahre nach Studienende erstellt wurde. Abweichungen zwischen im Studienprotokoll geplanten und im SAP beschriebenen Analysen liegen vor. Es ist unklar, ob diese Änderungen ergebnisgesteuert waren oder eine Verbesserung der Auswertemethodik zum Ziel hatten.

⁵⁾ Eine Verzerrung durch Perioden- und Carry-Over-Effekt aufgrund des Cross-Over-Designs kann nicht ausgeschlossen werden.

Abkürzungen: SAP: statistischer Analyseplan.

Die pivotale Studie MYOMEX ist eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Cross-Over-Design. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungssequenzen „Placebo-Mexiletin“ bzw. „Mexiletin-Placebo“ randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Diagnose (MC oder PC). Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als unklar eingeschätzt (Tabelle 8). Eine Verblindung wurde durch Verabreichung von Placebo und Mexiletin in identisch aussehenden Kapseln erzielt. Dennoch kann eine teilweise Entblindung aufgrund der Wirkung bzw. Nebenwirkung des Prüfmedikaments nicht ausgeschlossen werden; insbesondere, weil 56 % der Studienteilnehmenden vor Studienbeginn bereits Mexiletin erhalten hatten. Weiterhin kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden, da der SAP ausschließlich in der Version 5.1. (vom 27.07.2015) vorliegt, welche ca. 1,5 Jahre nach Studienende erstellt wurde. Abweichungen zwischen im Studienprotokoll geplanten und im SAP beschriebenen Analysen liegen vor. Gemäß Studienprotokoll sollten das Vorliegen eines Behandlungseffektes mithilfe von nicht-parametrischen Tests (Van-Elteren-Test für stratifizierte Vergleiche, Koch- oder Wilcoxon-Test für verbundene Vergleiche oder Mann-Whitney-Test für unverbundenen Vergleiche) getestet werden. Die Analyse erfolgte wie im SAP beschrieben aber anhand von linearen, gemischten Modellen. Weiterhin sollten laut Studienprotokoll auch Interaktionseffekte zwischen Behandlungsperiode und Behandlung analysiert werden. Im SAP Version 5.1 wird diese Analyse allerdings nicht mehr beschrieben und es werden dafür auch keine Ergebnisse im Studienbericht dargestellt. Da unklar ist, wann und aus welchem Grund die Änderungen der statistischen Analyse vorgenommen wurden, kann eine ergebnisgesteuerte Änderung der statistischen Analysen nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin ergeben sich durch das Cross-Over-Studiendesign der MYOMEX-Studie Besonderheiten in der Beurteilung des Verzerrungspotentials. Dazu gehört unter anderem die Einschätzung, ob der Behandlungseffekt abhängig davon ist, ob die Intervention in Behandlungsperiode 1 oder 2 verabreicht wurde (Periodeneffekt). Dies wäre beispielsweise der Fall, sollte der Behandlungseffekt der ersten Intervention noch in Behandlungsperiode 2 weiterbestehen (Carry-Over-Effekt). Es wurden spezifische Tests auf Perioden- und Carry-Over-Effekte durchgeführt, allerdings kann bei Abwesenheit eines statistisch signifikanten Ergebnisses nicht zwangsweise auf Abwesenheit eines solchen Effektes geschlossen werden. Bei der Berechnung der Effektschätzer wurde allerdings keine Adjustierung für Perioden- und Carry-Over-Effekte sowie für Baseline-Werte vorgenommen.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der MYOMEX-Studie

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit	Unklar ¹⁾	Ja ²⁾	Unklar ³⁾	Ja ⁴⁾	Unklar
INQoL	Unklar ¹⁾	Ja ²⁾	Unklar ³⁾	Ja ⁵⁾	Unklar
Unerwünschte Ereignisse	Unklar ¹⁾	Ja ²⁾	Nein	Unklar ⁶⁾	Unklar

¹⁾ Eine teilweise Entblindung aufgrund der Wirkung bzw. Nebenwirkung des Prüfmedikaments ist nicht auszuschließen; insbesondere auch, weil 56 % der Studienteilnehmenden vor Studienbeginn bereits Mexiletin erhalten hatten.

²⁾ Die Analyse erfolgte in der mITT-Population. Eine Person der ITT-Population, welche randomisiert wurde, und die Studie vor Erhalt der Prüfmedikation abbrach, wurde von der Analyse ausgeschlossen. Aufgrund des Cross-Over-Designs, bei dem jede Person beide Behandlungen erhält, wird dadurch keine Ergebnis-beeinflussende Verzerrung erwartet.

³⁾ Abweichungen zwischen im Studienprotokoll geplanten und im SAP beschriebenen Analysen liegen vor. Als Test auf Unterschiede zwischen Placebo und Mexiletin-Behandlungen waren im Protokoll nicht-parametrische Tests geplant. Die Analyse erfolgte gemäß SAP Version 5.1 anhand von linearen, gemischten Modellen. Es ist unklar, ob diese Änderungen ergebnisgesteuert waren oder eine Verbesserung der Auswertmethodik zum Ziel hatten.

⁴⁾ Die Berechnung der statistischen Signifikanz des Behandlungseffektes erfolgte auf Basis eines linearen, gemischten Modells mit Adjustierung für Baseline-Wert, Behandlungsperiode, Diagnose und Interaktion zwischen Behandlungsperiode und Diagnose. Für die Schätzung der Effektstärke wurden diese Adjustierungen nicht vorgenommen, sodass bei der Effektstärke aufgrund der Nichtberücksichtigung des Cross-Over-Designs von einer möglichen Verzerrung ausgegangen werden muss.

⁵⁾ Die Berechnung der statistischen Signifikanz des Behandlungseffektes erfolgte auf Basis eines linearen, gemischten Modells mit Adjustierung für Baseline-Wert, Behandlungsperiode, Diagnose und Interaktion zwischen Behandlungsperiode und Diagnose. Für die Schätzung der Effektstärke wurden diese Adjustierungen nicht vorgenommen, sodass bei der Effektstärke aufgrund der Nichtberücksichtigung des Cross-Over-Designs von einer möglichen Verzerrung ausgegangen werden muss. Für einige Subdomänen des INQoL wurden signifikante Effekte für die Behandlungsperiode im linearen, gemischten Modell beobachtet. Dennoch wurde keine nach Behandlungsperiode stratifizierte Analyse durchgeführt und die Effektschätzer nicht für die Behandlungsperiode adjustiert.

⁶⁾ Es liegen keine nach Behandlungsperiode und -sequenz stratifizierte Analysen vor, sodass Perioden- und Carry-Over-Effekte nicht ausgeschlossen werden können.

Abkürzungen: INQoL: Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire; (m)ITT: (modifizierte) Intention-to-Treat; SAP: statistischer Analyseplan; VAS: Visuelle Analogskala.

2.5.4 Statistische Methoden

Bei der MYOMEX-Studie handelt es sich um eine 2-armige Cross-Over-Studie, bei der jeder Studienteilnehmende in jeweils einer Behandlungsperiode mit Mexiletin oder Placebo behandelt wurde.

2.5.4.1 Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung basiert nicht auf einer Fallzahl- bzw. Powerberechnung, sondern orientiert sich an der verfügbaren Anzahl an Personen mit MC und PC in Frankreich. In den sieben teilnehmenden, französischen Studienzentren waren zum Zeitpunkt der Studienplanung 200 Patientinnen und Patienten mit MC und PC in Betreuung. Auf Basis von klinischer Erfahrung wurde postuliert, dass 40–50 % der betroffenen Personen einer symptomatischen Behandlung der Myotonie bedürfen. Es wurde angestrebt 24 Studienteilnehmende (jeweils 12 mit PC und MC) zu rekrutieren und damit ca. 25 % der zu behandelnden Personen mit MC und PC in die Studie einzubeziehen. Insgesamt 40 Patientinnen und Patienten sollten auf Eignung für die Studie gescreent werden. Personen, die in der ersten Behandlungsperiode ausschieden, sollten ersetzt werden. Es wird postuliert, dass eine 50%-ige Reduktion des primären Endpunktes (VAS) ein klinisch relevantes Ziel ist.

2.5.4.2 Analysepopulationen

- Eingeschlossene Population: Alle Personen mit unterzeichneter Einverständniserklärung.
- ITT-Population: Alle Personen, welche zur Baseline-Studienvisite eine Randomisierungsnummer erhalten haben.
- mITT-Population: Alle Personen, welche zur Baseline-Studienvisite eine Randomisierungsnummer erhalten haben und mindestens an einer Studienvisite am Ende der Behandlungsperioden teilgenommen haben.
- Sicherheitspopulation: Alle eingeschlossene Personen, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
- PP-Population: Alle eingeschlossenen Personen ohne schwere Protokollverletzungen, welche beide Behandlungsperioden abgeschlossen haben.

2.5.4.3 Statistische Analysen

Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Die Testung auf Signifikanz der beobachteten Effekte erfolgte mithilfe von linearen, gemischten Kovarianzmodellen. Initial wurde auf das Vorhandensein von Carry-Over-Effekten getestet. Dazu wurde ein lineares gemischtes Modell gebildet mit fixen Effekten für Diagnosestratum (PC oder MC), Behandlung, Periode und Behandlungssequenz und einen Interaktionsterm für Diagnosestratum und Behandlung, zufällige Effekte für das Individuum und den Baseline-Wert des Endpunktes als Kovariable. Als abhängige Variable wurden die Ränge der jeweiligen Endpunkte modelliert. Sollte der p-Wert für den fixen Effekt der Behandlungssequenz $> 0,05$ sein, wird ein Carry-Over-Effekt ausgeschlossen und der fixe Effekt für die Behandlungssequenz aus dem finalen Modell gestrichen. Bei p-Werten $\leq 0,05$ wird ein Carry-Over-Effekt nicht ausgeschlossen und die Analyse erfolgt stratifiziert nach Behandlungsperiode. Die Unterschiede zwischen den Behandlungen würden dann mit dem Wilcoxon-Test getestet werden.

Laut Studienprotokoll sollten auch Interaktionseffekte zwischen Behandlungsperiode und Behandlung analysiert werden. Im SAP Version 5.1 wird diese Analyse allerdings nicht mehr beschrieben und es werden dafür auch keine Ergebnisse im Studienbericht dargestellt.

Zur Beschreibung der Effektstärke werden unadjustierte Mittelwerte sowie unadjustierte absolute und relative Veränderungen zu Beginn der Behandlungsperiode berichtet. Als Zusatzanalyse für das Herstellerdossier wurden Mittelwertdifferenzen (MWD) und Hedges' g für die VAS, den INQoL und die CMS sowie Relative Risiken (RR) für UE berechnet.

2.5.4.4 Subgruppenanalyse

Bei Signifikanz des Interaktionsterms aus Diagnosestratum und Behandlung (gesamtes Modell siehe statistische Analyse) erfolgte eine stratifizierte Analyse nach Diagnosestratum. Das stratifizierte Modell enthält fixe Effekte für die Behandlung und Behandlungsperiode, zufällige Effekte für das Individuum und den Baseline-Wert des Endpunktes als Kovariable.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zur MYOMEX-Studie

MYOMEX	Placebo-Mexiletin	Mexiletin-Placebo	Insgesamt
Randomisierung, n (%)	13	13	26
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (7,7)
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	0	1 (7,7) ¹⁾	1 (3,8)
Entscheidung des Arztes, n (%)	1 (7,7)	0	1 (3,8)
mITT-/Sicherheitspopulation, n (%)	13 (100)	12 (92,3)	25 (96,2)
Mediane Dauer Mexiletin-Behandlung; Tage (min;max)	k.A.	k.A.	19 (10; 21)
Mediane Dauer Placebo-Behandlung; Tage (min;max)	k.A.	k.A.	18 (17; 22)

¹⁾ Die Rücknahme der Einverständniserklärung erfolgte vor der ersten Einnahme der Studienmedikation.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe, mITT: modifizierte Intention-to-Treat.

Insgesamt 26 Personen wurden in die Studie eingeschlossen und jeweils 13 auf jede Behandlungssequenz randomisiert. Eine Person zog vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation aus persönlichen Gründen die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme zurück, weshalb die mITT-Population aus 25 Personen bestand – 13 in der Behandlungssequenz „Placebo-Mexiletin“, 12 in der Behandlungssequenz „Mexiletin-Placebo“.

Minderschwere Protokollverletzungen wurden für 10 Studienteilnehmende dokumentiert. Die Mehrzahl der Protokollverletzungen betrafen Abweichungen vom Dosierungsschema, Abweichungen von den im Studienplan vorgesehenen Zeitintervallen und Abweichungen von den Einschlusskriterien.

Tabelle 11: Charakterisierung der mITT-Population der MYOMEX-Studie

MYOMEX	Placebo- Mexiletin (N = 13)	Mexiletin- Placebo (N = 12)	Total (N = 25)
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	40,7 (12,0) 37,3 (21,8; 59,6)	45,5 (10,8) 45,2 (20,2; 66,0)	43,0 (11,4) 44,9 (20,2; 66,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i> weiblich männlich	4 (30,8) 9 (69,2)	4 (33,3) 8 (66,7)	8 (32,0) 17 (68,0)
<i>Diagnose, n (%)</i> Myotonia congenita (MC) Paramyotonia congenita (PC)	6 (46,2) 7 (53,8)	7 (58,3) 5 (41,7)	13 (52,0) 12 (48,0)
<i>Abstammung, n (%)</i> Europäisch	k.A.	k.A.	k.A.
<i>BMI (kg/m²)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	24,4 (4,7) 24,7 (18,1; 35,2)	25,8 (2,8) 25,7 (21,7; 29,9)	25,1 (3,9) 25,2 (18,1; 35,2)
<i>Symptom vorhanden¹⁾, n (%)</i> Muskelschwäche Muskelblockade Schmerzen Fatigue	13 (100,0) 12 (92,3) 8 (61,5) 8 (61,5)	11 (91,7) 12 (100,0) 9 (75,0) 12 (100,0)	24 (96) 24 (96) 17 (68) 20 (80)
<i>Mexiletin-einnahme vor Studienbeginn, n (%)</i> aktuell zum Zeitpunkt des Screenings in der Vergangenheit, aber nicht zum Zeitpunkt des Screenings	5 (38,5) 1 (7,7)	6 (50,0) 2 (16,7)	11 (44,0) 3 (12,0)
<i>Beendigung Medikation (exkl. Mexiletin) wegen Studienteilnahme, n (%)</i> Antiepileptika	2 (15,4)	1 (8,3)	3 (12,0)
<i>Vortherapien (exkl. Mexiletin) mit einer Häufigkeit > 10 %, n (%)</i> Anilide Paracetamol	3 (23,1) 3 (23,1)	0 (0) 0 (0)	3 (12,0) 3 (12,0)
<i>Begleitmedikation mit einer Häufigkeit > 10 %, n (%)</i> Anilide Paracetamol Propionsäure-Derivate Ibuprofen Andere Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen Andere Opioide Paracetamol W/Tramadol Corticosteroide Protonenpumpenhemmer	9 (69,2) 9 (69,2) 3 (23,1) 2 (15,4) 2 (15,4) 2 (15,4) 2 (15,4) 0 0	5 (41,7) 5 (41,7) 1 (8,3) 1 (8,3) 1 (8,3) 0 0 2 (16,7) 2 (16,7)	14 (56,0) 14 (56,0) 4 (16,0) 3 (12,0) 3 (12,0) 2 (8,0) 2 (8,0) 2 (8,0) 2 (8,0)

¹⁾ Erhoben mittels INQoL.

Abkürzungen: INQoL: Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire; k.A.: keine Angabe, mITT: modifizierte Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung.

2.6.2 Mortalität

Innerhalb der MYOMEX-Studie wurden keine Todesfälle verzeichnet.

2.6.3 Morbidität

2.6.3.1 VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit

Die Veränderung der VAS zum Schweregrad der Muskelsteifheit für jede Behandlungssequenz einzeln und über alle Behandlungssequenzen hinweg sind in Tabelle 12 aufgeführt. In einem gemischten linearen Modell wurde kein statistisch signifikanter Effekt für die Behandlungssequenz ($p = 0,845$) und die Behandlungsperiode ($p = 0,133$) beobachtet. Damit wurde die Hypothese für einen Carry-Over-Effekt abgelehnt und eine kombinierte Analyse der Behandlungseffekte über beide Behandlungssequenzen hinweg vorgenommen. Dennoch sind Unterschiede zwischen den Behandlungssequenzen zu beobachten, welche durch einen möglichen Carry-Over-Effekt verursacht werden könnten. Beispielsweise ist in beiden Behandlungssequenzen zu Beginn der 2. Behandlungsperiode die Standardabweichung (SD) der VAS-Messung höher als zu Beginn der ersten („Mexiletin-Placebo“: SD = 18,4 in Behandlungsperiode 2 vs. SD = 14,8 in Behandlungsperiode 1; „Placebo-Mexiletin“: SD = 28,1 in Behandlungsperiode 2 vs. SD = 17,0 in Behandlungsperiode 1). Ferner ist der Ausgangswert der Behandlungsperiode 2 (80,7 mm) in der Behandlungssequenz „Mexiletin-Placebo“, also nach Mexiletin-Behandlung und Auswaschphase, um > 10 mm höher als zu Beginn von Behandlungsperiode 1 (68,1 mm; siehe Tabelle 12), während der VAS-Mittelwert zu Behandlungsbeginn in der Behandlungssequenz „Placebo-Mexiletin“ von Behandlungsperiode 1 zu Behandlungsperiode 2 leicht abnahm (Behandlungsperiode 1: 70,1 mm vs. Behandlungsperiode 2: 64,0 mm).

Sowohl in der Auswertung der einzelnen Behandlungssequenzen als auch in der kombinierten Auswertung beider Behandlungssequenzen zeigt sich im Mittelwert eine Abnahme der VAS für die Muskelsteifheit, sowohl für Placebo als auch für Mexiletin, wobei die Abnahme unter Mexiletin-Behandlung in allen Analysen deutlich ausgeprägter ist (Tabelle 12). In der kombinierten Analyse nimmt die patientenberichtete Muskelsteifheit auf der VAS um 41,7 mm unter Mexiletin-Behandlung ab, während die Abnahme unter Placebo bei 9,0 mm liegt. Dies entspricht einer relativen Abnahme um 51 % (SD = 81 %) unter Mexiletin-Behandlung im Vergleich zu einer Abnahme um 12 % (SD = 41 %) unter Placebo-Behandlung. In der Gesamtstudie beträgt die Mittelwertdifferenz zwischen Mexiletin- und Placebo-Behandlung -32,7 mm (95%-KI: [-49,2; -16,3]), Hedges' g liegt über der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 (-1,1 [95%-KI: -1,7; -0,5]) und der p-Wert für den Behandlungseffekt ist kleiner als 0,001. Betrachtet man die Behandlungssequenzen separat, so ist festzustellen, dass der beobachtete Behandlungseffekt von Mexiletin in der Behandlungssequenz „Mexiletin-Placebo“ größer ist als in der Behandlungssequenz „Placebo-Mexiletin“ (Tabelle 12). Ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt von Mexiletin wurde nur in der Behandlungssequenz „Mexiletin-Placebo“ beobachtet („Mexiletin-Placebo“: Hedges' g [95%-KI] = -1,97 [-2,97; -0,96], $p = 0,0001$; „Placebo-Mexiletin“: Hedges' g [95%-KI] = -0,65 [-1,45; 0,14], $p = 0,11$).

Subgruppeneffekte

Es wurde keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Diagnose beobachtet ($p = 0,36$), sodass keine stratifizierte Darstellung nach Diagnose erfolgt.

Tabelle 12: Veränderung der VAS zum Schweregrad der Muskelsteifheit stratifiziert nach Behandlungssequenz – mITT-Population

VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit	Mexiletin		Placebo		p-Wert ¹⁾	Effektschätzer	
	Behandlungsbeginn (mm) ²⁾	Absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode (mm) ³⁾	Behandlungsbeginn (mm) ²⁾	Absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode (mm) ³⁾		MWD ⁴⁾ , [95%-KI], p-Wert	Hedges' g [95%-KI], p-Wert
Behandlungssequenz „Mexiletin-Placebo“ (n = 12)							
Mittelwert (SD)	68,1 (14,8)	-47,8 (21,2)	80,7 (18,4)	-5,4 (20,4)	k.A.	-42,4 [-59,0; -25,7] ⁵⁾ < 0,001 ⁵⁾	-1,97 [-2,97; -0,96] ⁵⁾ < 0,001 ⁵⁾
Behandlungssequenz „Placebo-Mexiletin“ (n = 13)							
Mittelwert (SD)	64,0 (28,1)	-36,0 (32,4)	70,1 (17,0)	-12,3 (37,5)	k.A.	-23,7 [-50,6; 3,24] ⁵⁾ 0,08 ⁵⁾	-0,65 [-1,45; 0,14] ⁵⁾ 0,11 ⁵⁾
Beide Behandlungssequenzen kombiniert (n = 25)							
Mittelwert (SD)	66,0 (22,3)	-41,7 (27,7)	75,2 (18,1)	-9,0 (30,1)	< 0,001	-32,7 [-49,2; -16,3] < 0,001	-1,11 [-1,72; -0,51] 0,001

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

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

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

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

⁵⁾ Für die einzelnen Behandlungssequenzen liegen keine Angaben zu MWD und Hedges' g durch den pU vor. Die angegebenen Werte wurden daher selbst berechnet.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; MWD: Mittelwertdifferenz, pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala.

2.6.3.2 Symptomatik anhand des INQoL

Tabelle 13: Vorhandensein von Symptomen in der MYOMEX-Studie am Ende der jeweiligen Behandlungsperiode – mITT-Population

Symptom vorhanden ¹⁾	Mexiletin (N = 25) n (%)	Placebo (N = 25) n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert
Muskelschwäche	20 (80)	23 (92)	0,87 [0,69; 1,09]	0,23
Muskelblockade	24 (96)	23 (92)	1,04 [0,91; 1,20]	0,56
Schmerzen	8 (32)	18 (72)	0,44 [0,24; 0,83]	0,005
Fatigue	13 (52)	20 (80)	0,65 [0,43; 0,99]	0,04

¹⁾ Gemessen mittels INQoL: Die unter Morbidität dargestellten Ergebnisse beschreiben das Vorhandensein (Anwesenheit) der Krankheitssymptomatik unabhängig von deren Schwere.

Abkürzungen: INQoL: Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Muskelschwäche und Muskelblockade zwischen Placebo und Mexiletin-Behandlung beobachtet. Schmerzen (RR = 0,44 [95%-KI: 0,24; 0,83]) und Fatigue (RR = 0,65 [95%-KI: 0,43; 0,99]) traten unter Mexiletin-Behandlung signifikant seltener auf als unter Placebo.

2.6.4 Lebensqualität

Die Ergebnisse zur mit dem INQoL ermittelten Lebensqualität sind in Tabelle 14 dargestellt. Sowohl für die symptomatisch bedingte Lebensqualität als auch für die allgemeine Lebensqualität wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mexiletin beobachtet, der über der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für Hedges' g liegt (Tabelle 14). In keiner dieser Analysen zeigten sich signifikante Effekte für die Behandlungssequenz ($p > 0,05$) im linearen gemischten Modell, weshalb die Hypothese für einen Carry-Over-Effekt abgelehnt wurde. Nach Behandlungssequenz stratifizierte Analysen liegen nicht vor. Signifikante Effekte für die Behandlungsperiode wurden für die Subdomäne Fatigue ($p = 0,001$) und die Domäne Lebensqualität ($p = 0,002$) beobachtet. Nach Behandlungsperiode stratifizierte Analysen liegen dennoch nicht vor.

Subgruppeneffekte

Für die Analysen zum INQOL wurde kein Interaktionstest zum Vorliegen von Subgruppeneffekten durchgeführt.

Tabelle 14: Ergebnisse INQoL in der MYOMEX-Studie – mITT-Population

INQoL-Domäne oder -Subdomäne	Mexiletin MW (SD)			Placebo MW (SD)			p-Wert ¹⁾	Effektschätzer	
	Baseline ²⁾ (n = 12)	Behand- lungsende (n = 25)	Absolute Veränderung zu Baseline (n = 25)	Baseline ²⁾ (n = 13) ³⁾	Behand- lungsende (n = 25)	Absolute Veränderung zu Baseline (n = 25) ³⁾		MWD ⁴⁾ [95%-KI]	Hedges' g [95%-KI], p-Wert
Muskelschwäche ⁵⁾	61,84 (29,19)	30,53 (24,30)	-32,84 (29,54)	64,76 (26,09)	61,68 (28,81)	-1,69 (23,23)	< 0,001	-31,1 [-46,21; -15,99]	-1,15 [-1,76; -0,55] < 0,001
Muskelblockade ⁵⁾	70,61 (17,74)	30,53 (20,26)	-38,54 (29,17)	67,60 (27,41)	66,10 (30,83)	-2,95 (30,76)	< 0,001	-35,5 [-52,57; -18,43]	-1,16 [-1,77; -0,56] < 0,001
Schmerz ⁵⁾	38,15 (25,98)	12,85 (22,80)	-25,68 (34,31)	38,86 (37,00)	46,31 (34,27)	7,79 (19,41)	< 0,001	-33,5 [-49,46; -17,54]	-1,18 [-1,79; -0,58] < 0,001
Fatigue ⁵⁾	61,83 (17,40)	23,79 (30,24)	-30,31 (31,51)	46,95 (40,90)	55,78 (36,07)	1,69 (20,59)	< 0,001	-32,0 [-47,20; -16,80]	-1,18 [-1,79; -0,58] < 0,001
Lebensqualität gesamt ⁶⁾	48,53 (21,10)	27,09 (21,56)	-20,67 (24,58)	46,99 (20,50)	49,94 (22,73)	2,57 (14,95)	< 0,001	-23,3 [-34,95; -11,65]	-1,13 [-1,73; -0,52] < 0,001

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

²⁾ INQoL-Baseline-Werte wurden nur zu Baseline und nicht zu Beginn der Behandlungsperiode 2 erhoben.

³⁾ Baseline Placebo N = 12 für die Domäne Lebensqualität, absolute Veränderung zu Baseline für Placebo N = 24.

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

⁵⁾ Der INQoL-Punktwert jeder Symptomatik-Subdomäne setzt sich zusammen aus 1. dem Ausmaß des Symptoms, 2. dem Ausmaß an Schwierigkeiten aufgrund des Symptoms und 3. der Bedeutung der Schwierigkeiten aufgrund des Symptoms für den Teilnehmenden.

⁶⁾ Lebensqualität-Score des INQoL basierend auf den Subdomänen Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehung, Emotionen, Körperwahrnehmung.

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

2.6.5 Sicherheit

Die Sicherheitspopulation entsprach der mITT-Population und umfasste 25 Studienteilnehmende. Die Behandlungsdauer betrug im Median 19 Tage für die Behandlung mit Mexiletin und 18 Tage für die Behandlung mit Placebo und war somit vergleichbar in beiden Armen (Tabelle 10). Innerhalb der MYOMEX-Studie traten bei 15 Personen (60 %) während der Mexiletin-Behandlung und bei 9 Personen (36 %) während der Placebo-Behandlung UE auf (Tabelle 15). Ein schweres UE trat innerhalb der MYOMEX-Studie während der Mexiletin-Behandlung auf und führte zum Abbruch der Studienmedikation; SUE traten nicht auf.

Tabelle 15: Zusammenfassung der UE in der MYOMEX-Studie –Sicherheitspopulation

Patienten mit mindestens einem ...	Mexiletin (N = 25) n (%)	Placebo (N = 25) n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert
UE	15 (60,0)	9 (36,0)	1,67 [0,90; 3,08]	0,09
SUE	0	0	-	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (4,0)	0	3,00 [0,13; 70,23]	0,48

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko, (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse jedweden Schweregrades mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ unter einem der Behandlungsregimen waren: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen (Tabelle 16). Auch wenn keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Inzidenz von UE unter Behandlung mit Mexiletin und der mit Placebo beobachtet wurden, so traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Psychiatrische Erkrankungen sowie Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen unter Mexiletin-Behandlung häufiger auf als unter Placebo.

Es wurden keine signifikanten EKG-Veränderungen innerhalb der MYOMEX-Studie beobachtet.

Tabelle 16: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der MYOMEX-Studie – Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mexiletin (N = 25) n (%)	Placebo (N = 25) n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (24,0)	2 (8,0)	3,00 [0,67; 13,46]	0,13
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (20,0)	3 (12,0)	1,67 [0,45; 6,24]	0,45
Psychiatrische Erkrankungen	4 (16,0)	0	9,00 [0,51; 158,69]	0,06
Schlafstörungen	3 (12,0)	0	7,00 [0,38; 128,74]	0,12
Erkrankungen des Nervensystems	3 (12,0)	3 (12,0)	1,00 [0,22; 4,49]	1,00
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	3 (12,0)	0	7,00 [0,38; 128,74]	0,12

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Mexiletin

Mexiletin (Namuscla®) ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen. Die Studienpopulation der MYOMEX-Studie spiegelt die Zulassungspopulation nur zum Teil wider. Die MYOMEX-Studie schloss Personen mit Myotonia congenita (MC) und Paramyotonia congenita (PC) im Alter von 18 bis 65 Jahren ein. Die kaliumsensitiven Myotonien (Myotonia fluctuans, Acetazolamid-empfindliche Myotonie und Myotonia permanens), welche auch den nicht-dystrophen Myotonien zugeordnet werden, sind somit vom Anwendungsgebiet, aber nicht von der Studienpopulation umfasst. Aufgrund der Beschränkung der Einschlusskriterien bis 65 Jahre, liegen weiterhin keine Daten für Personen > 65 Jahre vor. Weiterhin wurden in die Studienpopulation nur Personen eingeschlossen bei denen die myotonen Symptome schwerwiegend genug waren, um eine Behandlung zu rechtfertigen. Diese wurden basierend auf der CMS als jene Patientinnen/Patienten definiert, bei denen die Myotonie mindestens zwei Segmente (obere Extremität, untere Extremität oder Gesicht) betraf und bei denen sich die Myotonie auf mindestens 3 Alltags-Aktivitäten (Sprache, Handschrift / Schreiben mit der Hand, Ernährung, Hygiene, Anziehen, Gehen oder Treppen auf- und absteigen) auswirkte.

Mexiletin wurde ohne Besonderheiten zugelassen.

3.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie MYOMEX (Tabelle 1), die ausschließlich in Studienzentren in Frankreich durchgeführt wurde.

In die Studie wurden 26 Personen mit MC und PC im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen. Einige Studienteilnehmende nahmen bereits vor Studienbeginn Off-Label Mexiletin ein, weshalb zwischen der Screening-Visite und der Baseline-Visite eine 4- bis 8-tägige Auswaschphase lag, in der Mexiletin nicht eingenommen werden durfte. Die Studienteilnehmenden erhielten im Rahmen der Cross-Over-Studie beide Interventionen (Mexiletin und Placebo). Per Randomisierung wurde die Behandlungssequenz bestimmt, d. h. ob die Studienteilnehmenden in der ersten oder in der zweiten Behandlungsperiode Mexiletin bzw. Placebo erhielten (vgl. Abbildung 1). Die beiden Behandlungsperioden waren durch eine 4- bis 8-tägige Auswaschphase voneinander getrennt, in der keine Intervention erfolgte. Die mediane Dauer der Behandlungsperioden lag bei 19 Tagen (Minimum: 10 Tage, Maximum: 21 Tage) für Mexiletin und 18 Tagen (Minimum: 17 Tage, Maximum: 22 Tage) für Placebo. Geplant war eine Dauer von 18 bis 22 Tagen. Insgesamt erscheint die Dauer der Behandlungsphase zu kurz, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin einschätzen zu können, da unklar ist, ob die beobachteten Effekte für Wirksamkeit längerfristig anhalten und innerhalb der kurzen Beobachtungsphasen nur wenige Sicherheitsereignisse aufgetreten sind.

Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population, welche 25 Personen umfasste und definiert war als diejenige Population, die randomisiert wurde und an mindestens einer Studienvisite am Ende der Behandlungsperioden teilgenommen hatte. Eine Person der ITT-Population wurde ausgeschlossen, da sie vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation aus der Studie ausschied. Aufgrund des Cross-Over-Designs, bei dem jede Person beide Behandlungen erhält,

wird keine große Verzerrung durch die Nutzung der mITT-Population als Analysepopulation erwartet. Eine Person der mITT-Population brach die Mexiletin-Behandlung frühzeitig, aufgrund eines UE, ab. Alle anderen Studienteilnehmende schlossen die Studie ab. Der Studienverlauf ist insgesamt nachvollziehbar dargestellt. Die Fallzahlplanung der MYOMEX-Studie basiert nicht auf einer Fallzahl- bzw. Powerberechnung, sondern orientiert sich an der verfügbaren Anzahl an Patientinnen und Patienten mit MC und PC in Frankreich.

Die Studienpopulation ist im Median 45 Jahre alt und größtenteils männlich (68 % Männer, 32 % Frauen). 13 Studienteilnehmende (52 %) waren an MC und 12 Studienteilnehmende (48 %) an PC erkrankt. 56 % der Studienteilnehmenden hatte bereits vor Studienbeginn Mexiletin eingenommen, wobei 44 % aktuell zu Studienbeginn Mexiletin einnahmen. Für diese Personen erfolgte vor Einnahme der Studienintervention eine 4- bis 8-tägige Auswaschphase.

Besondere Aufmerksamkeit gilt beim Cross-Over-Design den Carry-Over- und Periodeneffekten. Der Carry-Over-Effekt beschreibt, ob Behandlungseffekte der 1. Behandlungsperiode in der 2. Behandlungsperiode fortbestehen. Periodeneffekte beschreiben allgemeine Unterschiede zwischen den Behandlungsperioden. Zur Vermeidung von Carry-Over-Effekten, wurde in der MYOMEX-Studie eine 4- bis 8-tägige Auswaschphase zwischen den Behandlungsperioden durchgeführt. Die Länge der Auswaschphase orientierte sich an der Halbwertszeit von Mexiletin. Allerdings können, auch wenn das Medikament bereits vollständig ausgewaschen ist, Behandlungseffekte zum Teil weiterbestehen oder die Ausgangswerte in der 2. Behandlungsperiode durch die Behandlung in Periode 1 beeinflusst werden. Hinweise auf Carry-Over- und Periodeneffekte wurden mithilfe eines linearen gemischten Modells überprüft. Allerdings können diese Effekte auch bei Abwesenheit eines statistisch signifikanten Tests bestehen. Daher ist es empfehlenswert, nach Behandlungssequenz und -periode stratifizierte Analysen durchzuführen, um mögliche Carry-Over-Effekte einschätzen zu können. Diese Analysen wurden innerhalb der MYOMEX-Studie allerdings nicht vollumfänglich durchgeführt. Da die für die Studie berichteten Effektschätzer auch nicht für Behandlungssequenz oder -periode adjustiert wurden, können Carry-Over- und Periodeneffekten innerhalb der MYOMEX-Studie nicht ausgeschlossen werden.

Für die Studie liegen das Studienprotokoll in der Version 1.3 und der finalen Version 2.0, ein Studienbericht über die abgeschlossene Studie und der finale SAP (Version 5.1) vor. Vorversionen des SAP liegen dem pU laut eigenen Angaben nicht vor. Die vorliegende Version des SAP wurde ca. 1,5 Jahre nach Beendigung der MYOMEX-Studie erstellt, der Studienbericht ca. 3,5 Jahre nach Beendigung der Studie. Es liegen Abweichungen zwischen im Protokoll geplanten und im SAP beschriebenen Analysen vor. Aufgrund des zeitlichen Verlaufs kann nicht ausgeschlossen werden, dass die vorliegenden Änderungen ergebnisgesteuert waren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential der MYOMEX-Studie als unklar eingeschätzt (Tabelle 8).

Neben der MYOMEX-Studie reichte der pU mit dem Herstellerdossier Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Cross-Over-Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Mexiletin bei Personen mit nicht-dystropher Myotonie (NCT00832000) als supportive Studie ein (siehe Abschnitt 2.3). In die Studie wurden 59 Personen (33 Männer und 26 Frauen) im Alter von 16 bis 68 Jahren (Mittelwert: 42,9 Jahre) randomisiert, davon 34 mit Chloridkanal-Mutation, 21 mit Natriumkanal-Mutation und 4 ohne identifizierte Mutationen. Diese Cross-Over-Studie beinhaltete 2 Behandlungsperioden von 4 Wochen, in denen die Studienteilnehmenden jeweils einmal Mexiletin und einmal Placebo erhielten. Die Ergebnisse unterstützen größtenteils die in der MYOMEX-Studie beobachteten Ergebnisse.

Mit einer geringen Abweichung hinsichtlich des Alters (Zulassung ab 18 Jahre, Einschluss ab 16 Jahre) ist die Studienpopulation der supportiven Studie vom Anwendungsgebiet umfasst. Laut Einschlusskriterien konnten alle Subtypen der nicht-dystrophen Myotonien eingeschlossen werden. Die Dosierung entspricht der maximalen Erhaltungsdosis gemäß der Fachinformation [10], allerdings wurde – soweit aus der Publikation und dem Studienregistereintrag ersichtlich – keine Auftitrierung der Dosierung, wie in der Fachinformation empfohlen, vorgenommen. Zur supportiven Studie liegen eine Publikation (Statland, 2012 [17]) und ein Studienregistereintrag [4] vor. Studienprotokoll, Studienbericht und SAP liegen für die Studie nicht vor, weshalb unklar ist, ob die Analysen a priori so geplant waren wie sie berichtet werden. Weiterhin fehlen detaillierte Angaben zu Methodik und Ergebnissen, Angaben zu Protokolländerungen und möglichen Protokollverletzungen und eine Übersicht über Begleitmedikation. So fehlt beispielsweise eine Beschreibung der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Auch kann die statistische Analyse mit den Angaben aus der Publikation [17] nicht vollumfänglich nachvollzogen werden. Daher wurde die Studie NCT00832000 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Über die beiden vom pU eingereichten Studien zu Mexiletin bei nicht-dystropher Myotonie hinaus, existiert eine Serie von aggregierten, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten „N-of-1“-Studien (siehe Abschnitt 2.3). Die aggregierten Ergebnisse der Studie wurden im Dezember 2018 von Stunnenberg et al. publiziert [18]. Der pU hat den Studienregistereintrag der Studie in seiner systematischen Literaturrecherche identifiziert, die Studie aber mit dem Ausschlussgrund „A5 - Keine klinische Studie (RCT)“ ausgeschlossen. Die Publikation zur Studie lag zum Zeitpunkt der systematischen Literaturrecherche des pU (02.11.2018) noch nicht vor. In die Studie wurden 30 Personen (22 Männer und 8 Frauen) im Alter von 19 bis 65 Jahren (Mittelwert: 43,4 Jahre) randomisiert, davon 19 mit Chloridkanal-Mutation und 11 mit Natriumkanal-Mutation. Die publizierten Ergebnisse der aggregierten „N-of-1“-Studie stimmen mit denen der MYOMEX-Studie und denen von Statland et. al. (2012) [17] publizierten Ergebnissen größtenteils überein.

Die in den „N-of-1“-Studien verwendete Mexiletin-Dosis entsprach der maximalen Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation [9]. Laut Einschlusskriterien konnten alle Subtypen der nicht-dystrophen Myotonien eingeschlossen werden. Zusammen mit der Publikation von Stunnenberg [18] wurde auch der größte Teil des Studienprotokolls veröffentlicht. Studienbericht und SAP liegen für die Studie nicht vor, weshalb eine detaillierte Ergebnisdarstellung, inklusive einer stratifizierten Analyse von Carry-Over- und Periodeneffekten, Protokollverletzungen und Begleitmedikationen fehlen. Die statistische Auswertung der Studie bezieht nur Studienteilnehmende ein, welche die Studie beendet haben; eine Auswertung bezogen auf die ITT-Population liegt nicht vor. Weiterhin war die präspezifizierte MID von 0,75 für eine klinisch bedeutsame Veränderung nicht validiert. Die Studie wurde daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

3.3 Wirksamkeit

Für die Untersuchung der Wirksamkeit wurde für die Nutzenbewertung eine VAS zur Messung des Schweregrades der Muskelsteifheit und das Vorhandensein der Symptome Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue gemessen mittels INQoL herangezogen. Zusätzlich hat der pU noch Auswertungen zum „Chair Test“ (Messung der Mobilität) und zur CMS vorgelegt. Beide zusätzlichen Endpunkte werden grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt, können aber aufgrund von Problemen/Limitationen bei der Operationalisierung und fehlender Nachweise für die Validität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (Tabelle 4).

Für den „Chair Test“ (Zeit die eine Person benötigt, um von einem Stuhl aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen) fehlt eine detaillierte Beschreibung der Testprozedur (Beschaffenheit des Stuhls, Höhe der Sitzfläche, Anzahl an Probeversuchen oder Testdurchläufen, Wegstrecke, mögliches Abstützen am Stuhl) im Studienprotokoll und dem Case Report Form, was auf eine fehlende Standardisierung des „Chair Test“ schließen lässt und die Gefahr von Messfehlern (z. B. durch Einsatz verschiedener Stühle in den Studienzentren) erhöht. Weiterhin legt der pU für den „Chair Test“ keine Validierungsstudien vor; durch eigene Recherchen konnte ebenfalls keine Validierungsstudie identifiziert werden. Der Endpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (Tabelle 4).

Mithilfe der CMS wird das Ausmaß der Myotonie anhand von 2 Skalen abgebildet: dem klinischen Schweregrad, welcher klinische Symptome in verschiedenen Körperregionen (Augenlider, Augen, Kauen und Schlucken, Arme, Beine, Atemmuskulatur) erfasst, und einer Invaliditätsskala, welche Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens (Sprache, Handschrift / Schreiben mit der Hand, Essen, Hygiene, Anziehen, Gehen und Treppen auf- und absteigen) erfasst. Die Erhebung erfolgte größtenteils anhand kurzer funktioneller Tests durch den Studienarzt. Die CMS wurde für die Studie neu entwickelt und nicht im Vorfeld validiert. Daten zur Konstruktvalidität der beiden Skalen liegen lediglich innerhalb der MYOMEX-Studie vor, weitere psychometrische Eigenschaften wurden nicht untersucht. Die Interrater-Reliabilität für den klinischen Schweregrad ist nur eingeschränkt vorhanden. Es liegen keine longitudinalen Daten vor, die eine Einschätzung der Test-Retest-Reliabilität und Änderungssensitivität ermöglichen würden. Darüber hinaus ist ein grundsätzliches Problem der CMS, dass sich die im Protokoll und im SAP beschriebenen Operationalisierungen der Skalen voneinander unterscheiden und die aufgetretenen Diskrepanzen in keinem der durch den pU vorgelegten Dokumente aufgeklärt werden. Konkrete Unterschiede liegen für die Körperregion Atemmuskulatur bei der Berechnung des klinischen Schweregrades und für die Aktivitäten Essen und Gehen bei der Berechnung der Invaliditätsskala (siehe Kapitel 2.5.2) vor. In der Gesamtschau wird aufgrund der Unklarheiten bei der Operationalisierung und der unzureichenden Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften der Endpunkt CMS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (Tabelle 4).

Für die Nutzenbewertung herangezogen wird der Schweregrad der Muskelsteifheit, welcher anhand einer VAS durch die Studienteilnehmenden berichtet wurde. Für diesen Endpunkt werden Mittelwertdifferenzen dargestellt (Tabelle 12). Die vorgelegten Responderanalysen werden in der Nutzenbewertung dagegen nicht berücksichtigt, da die Responseschwelle von ≥ 50 mm nicht validiert wurde. In der kombinierten Analyse beider Behandlungssequenzen wurde ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied in der Mittelwertdifferenz zwischen Mexiletin- und Placebo-Behandlung beobachtet (Hedges' g: -1,1 [95%-KI: -1,7; -0,5], $p < 0,001$). In der statistischen Analyse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungssequenzen detektiert, weshalb im Studienbericht von der Abwesenheit eines Carry-Over-Effekts ausgegangen wird. Bei fehlender Signifikanz kann allerdings nicht zwangsweise angenommen werden, dass ein Carry-Over-Effekt auszuschließen ist. In der nach Behandlungssequenz stratifizierten Analyse zeigt sich, dass der Behandlungseffekt von Mexiletin in der Behandlungssequenz „Mexiletin-Placebo“ (MWD: -42,4 mm [95%-KI: -59,0; -25,7], Hedges' g: -1,97 [95%-KI: -2,97; -0,96], $p = 0,0001$) nahezu doppelt so groß ist wie in der Behandlungssequenz „Placebo-Mexiletin“ (MWD: -23,7 mm [95%-KI: -50,6; 3,2], Hedges' g: -0,65 [95%-KI: -1,45; 0,14], $p = 0,11$). Zudem ist dieser Effekt auch nur in der Behandlungssequenz „Mexiletin-Placebo“ statistisch signifikant und klinisch relevant (Tabelle 12). Weiterhin war in der Behandlungssequenz „Mexiletin-Placebo“ der VAS-Mittelwert zu Behandlungsbeginn in Behandlungsperiode 2 um ca. 10 mm

größer als in Behandlungsperiode 1, während der VAS-Mittelwert zu Behandlungsbeginn in der Behandlungssequenz „Placebo-Mexiletin“ von Behandlungsperiode 1 zu Behandlungsperiode 2 leicht abnahm (Tabelle 12). Sowohl die Veränderungen der Perioden-Baseline-Werte als auch die unterschiedliche Effektstärke zwischen den Behandlungssequenzen können als Hinweis auf einen Carry-Over-Effekt gewertet werden. Es wäre daher sinnvoll gewesen, nicht nur das statistische Modell zur Berechnung der statistischen Signifikanz für Baseline-Werte und Behandlungsperiode bzw. Behandlungssequenz zu adjustieren, sondern auch die Effektschätzer. Bei den durch den pU vorgelegten Analysen zum Behandlungseffekt handelt es sich jedoch um unadjustierte Rohwerte, welche aufgrund der oben genannten Einschränkungen verzerrt sein können. Das Verzerrungspotential für den VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit wird insgesamt als unklar eingestuft (Tabelle 9). Diese Einschätzung ergibt sich auch aus der Unklarheit darüber, ob die Verblindung innerhalb der MYOMEX-Studie aufrechterhalten werden konnte. Insgesamt nahmen 56 % der Studienteilnehmenden bereits vor Studienbeginn Mexiletin ein und hatten bereits Erfahrungen mit Wirksamkeit und unerwünschten Ereignissen der Behandlung.

Als weiterer Wirksamkeitsendpunkt wurde für die Nutzenbewertung das Vorhandensein der Symptome Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue, gemessen mit dem INQoL, herangezogen (Tabelle 13). Dieser Endpunkt wird zusätzlich zu den unter Lebensqualität berichteten Ergebnissen des INQoL dargestellt. Die unter Morbidität dargestellten Ergebnisse beschreiben das Vorhandensein (Anwesenheit) der Krankheitssymptomatik unabhängig von deren Schwere. Die Abwesenheit der häufig bei nicht-dystrophen Myotonien auftretenden Symptome Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue wird als bestmögliches Behandlungsergebnis gesehen. Davon abzugrenzen ist die Darstellung der durch die Symptomatik bedingten Lebensqualität, welche in Abschnitt 3.4 zu finden ist. Zu Baseline berichteten 96 % der Studienteilnehmenden von Muskelschwäche und Muskelblockaden, 68 % von Schmerzen und 80 % von Fatigue (Tabelle 11). Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Muskelschwäche und Muskelblockade zwischen einer Placebo- und Mexiletin-Behandlung beobachtet (Tabelle 13). Schmerzen (RR = 0,44 [95%-KI: 0,24; 0,83], $p = 0,005$) und Fatigue (RR = 0,65 [95%-KI: 0,43; 0,99], $p = 0,04$) traten unter einer Mexiletin-Behandlung signifikant seltener auf als unter Placebo (Tabelle 13). Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird ebenfalls als unklar eingestuft (Tabelle 9), da keine nach Behandlungssequenz stratifizierten Analysen vorliegen, die Effektschätzer unadjustiert sind und unklar ist, ob die Verblindung innerhalb der Studie aufrecht erhalten werden konnte.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

In der kombinierten Analyse beider Behandlungssequenzen wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme des VAS-Schweregrades der Muskelsteifheit beobachtet. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Muskelschwäche und Muskelblockade zwischen einer Placebo- und Mexiletin-Behandlung beobachtet. Schmerzen und Fatigue traten unter Mexiletin-Behandlung signifikant seltener auf als unter Placebo. Das Verzerrungspotential aller Wirksamkeitsendpunkte wird als unklar eingestuft.

3.4 Lebensqualität

Lebensqualität wurde innerhalb der MYOMEX-Studie mithilfe des INQoL untersucht (Tabelle 5). Der INQoL erfragt Symptome, den Einfluss der Symptome im Speziellen und der Erkrankung im Allgemeinen, bezogen auf die Lebensqualität und auf die momentane Befindlichkeit. Der Fragebogen besteht aus den drei Domänen Symptomatik, Lebensqualität und Behandlungseffekt. Die Domäne Symptomatik besteht aus den vier Subdomänen Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue, die Domäne Lebensqualität aus Subdomänen zu Aktivitäten, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen, Emotionen, Körperwahrnehmung. In der Domäne Behandlungseffekt wird der wahrgenommene und erwartete Behandlungseffekt erfragt. Bei der Ermittlung der Punktwerte für die Subdomänen zur Symptomatik stehen das Ausmaß an Schwierigkeiten aufgrund der Symptome und deren Wichtigkeit für die Betroffenen im Vordergrund. Daher werden auch die für die Domäne Symptomatik berechneten Punktwerte der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet. Die Domäne Behandlungseffekt bildet weder Morbidität noch Lebensqualität ab und wird daher in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Höhere Werte repräsentieren eine größere Einschränkung der Lebensqualität. Kritisch anzumerken ist der kurze Bezugszeitraum des Fragebogens, der den momentanen Zustand der Teilnehmenden erfragt. Der Fragebogen wurde während eines eintägigen Aufenthaltes im Studienzentrum ausgefüllt. Der momentane Zustand der Teilnehmenden kann daher durch die Untersuchungen innerhalb der Studie beeinflusst worden sein. Es wird nicht beschrieben, in welcher Reihenfolge die Untersuchungen, Tests und das Ausfüllen des Fragebogens stattgefunden haben. Eine Beeinflussung des Ausfüllverhaltens durch weitere Untersuchungen und Tests kann innerhalb der Studie daher nicht ausgeschlossen werden.

Sowohl für die symptomatisch bedingte Lebensqualität als auch für die allgemeine Lebensqualität wurde ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Mexiletin (z. B. Hedges' g für Lebensqualität gesamt: -1,13 [95%-KI: -1,73; -0,52], $p < 0,001$) beobachtet, der über der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für Hedges' g liegt (Tabelle 14). In keiner dieser Analysen zeigten sich signifikante Effekte für die Behandlungssequenz im linearen gemischten Modell, weshalb die Hypothese für einen Carry-Over-Effekt abgelehnt wird. Dies wird kritisch gesehen, da auch bei fehlender Signifikanz ein Carry-Over-Effekt bestehen kann. Nach Behandlungsperiode stratifizierte Analysen sowie Baseline-Werte für die 2. Behandlungsperiode, welche eine weitere Beurteilung des Carry-Over-Effektes ermöglichen würden, liegen nicht vor. Baseline-Werte für die 2. Behandlungsperiode wurden nicht erhoben. Signifikante Effekte für die Behandlungsperiode wurden für die Subdomäne Fatigue ($p = 0,001$) und für die Domäne Lebensqualität ($p = 0,002$) beobachtet. Nach Behandlungsperiode stratifizierte Analysen liegen nicht vor. Interaktionen zwischen Behandlungsperiode und Behandlung wurden nicht getestet. Die berichteten Effektschätzer sind Mittelwertdifferenzen aus unadjustierten Differenzen der INQoL-Einzelwerte am Ende der Behandlungsperiode und zu Studienbeginn. Es wurde keine Cross-Over-spezifische Modellierung der Effektschätzer vorgenommen. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann daher nicht ausgeschlossen werden, auch weil eine unbeabsichtigte, teilweise Entblindung der Studienpopulation aufgrund von vorherigen Erfahrungen mit Wirksamkeitseffekten oder Nebenwirkungen der Behandlung nicht ausgeschlossen werden kann. Das Verzerrungspotential des Lebensqualitätsendpunktes INQoL wird daher als unklar beurteilt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Sowohl für die symptomatisch bedingte Lebensqualität als auch für die allgemeine Lebensqualität wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mexiletin beobachtet, der über der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für Hedges' g liegt. Das Verzerrungspotential des Lebensqualitätsendpunktes INQoL wird als unklar beurteilt.

3.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse wurden am Ende jeder Behandlungsperiode erfasst (Tabelle 6). Die Behandlungsdauer betrug im Median 19 Tage für die Behandlung mit Mexiletin und 18 Tage für die Behandlung mit Placebo und war somit vergleichbar in beiden Armen. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst, traten aber innerhalb der Studie nicht auf. In der MYOMEX-Studie traten bei 15 Personen (60 %) während der Mexiletin-Behandlung und bei 9 Personen (36 %) während der Placebo-Behandlung UE auf (Tabelle 15). Ein schweres UE während der Mexiletin-Behandlung führte zum Abbruch der Studienmedikation; SUE traten nicht auf. Unerwünschte Ereignisse jedweden Schweregrades mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ unter einem der Behandlungsregimen waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen (Tabelle 16). Auch wenn keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Inzidenz von UE unter Behandlung mit Mexiletin und der mit Placebo beobachtet wurden, so traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Mexiletin: n/N = 6/25, Placebo: n/N = 2/25), Psychiatrische Erkrankungen (Mexiletin: n/N = 4/25, Placebo: n/N = 0/25) und Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen (Mexiletin: n/N = 3/25, Placebo: n/N = 0/25) unter Mexiletin-Behandlung häufiger auf als unter Placebo. Aufgrund der wenigen Ereignisse – bedingt durch niedrige Fallzahl und kurze Beobachtungsdauer – sind die Ergebnisse zur Sicherheit nur bedingt aussagekräftig. Das Verzerrungspotential wird als unklar eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Innerhalb der MYOMEX-Studie traten bei 15 Personen (60 %) während der Mexiletin-Behandlung und 9 Personen (36 %) während der Placebo-Behandlung UE auf. Ein schweres UE während der Mexiletin-Behandlung führte zum Abbruch der Studienmedikation, SUE traten nicht auf. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede in nach Systemorganklasse und Preferred Term stratifizierten UE auf. Insgesamt sind diese Analysen allerdings nur bedingt aussagekräftig, da aufgrund geringer Fallzahl und kurzer Beobachtungsdauer nur wenige Ereignisse auftraten. Das Verzerrungspotential der Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist unklar.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Namuscla® (Mexiletin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/namuscla-epar-product-information_en.pdf

5 Zusammenfassung der Bewertung

Mexiletin ist zugelassen für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Personen mit nicht-dystrophen myotonen Erkrankungen. Die Nutzenbewertung von Mexiletin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie MYOMEX (NCT02336477), einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Cross-Over-Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin bei Personen mit Myotonia congenita und Paramyotonia congenita.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Mexiletin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der MYOMEX-Studie

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Morbidität		
VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit ¹⁾	Hedges' g [95%-KI], p-Wert -1,11 [-1,72; -0,51], 0,001	↑
Vorhandensein von Symptomen ²⁾	RR [95%-KI], p-Wert	
Muskelschwäche	0,87 [0,69; 1,09], 0,23	↔
Muskelblockade	1,04 [0,91; 1,20], 0,56	↔
Schmerzen	0,44 [0,24; 0,83], 0,005	↑
Fatigue	0,65 [0,43; 0,99], 0,04	↑
Lebensqualität		
INQoL-Punktwert ¹⁾	Hedges' g [95%-KI], p-Wert	
Muskelschwäche ³⁾	-1,15 [-1,76; -0,55], < 0,001	↑
Muskelblockade ³⁾	-1,16 [-1,77; -0,56], < 0,001	↑
Schmerzen ³⁾	-1,18 [-1,79; -0,58], < 0,001	↑
Fatigue ³⁾	-1,18 [-1,79; -0,58], < 0,001	↑
Lebensqualität gesamt ⁴⁾	-1,13 [-1,73; -0,52], < 0,001	↑
Sicherheit		
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR [95%-KI], p-Wert 3,00 [0,13; 70,23], 0,48	↔
SUE	- ⁵⁾	↔

¹⁾ Absolute Veränderung in der Mexiletin-Behandlungsperiode minus der in der Placebo-Behandlungsperiode.

²⁾ Gemessen mittels INQoL: Die unter Morbidität dargestellten Ergebnisse beschreiben das Vorhandensein (Anwesenheit) der Krankheitssymptomatik unabhängig von deren Schwere.

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

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

⁵⁾ Es sind keine SUE innerhalb der Studie aufgetreten.

Abkürzungen: INQoL: Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire, KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko, (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala.

6 Referenzen

1. **Assistance Publique - Hopitaux de Paris (AP-HP)**. Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias - study Myomex; clinical study protocol, version 2.0 [unveröffentlicht]. 2013.
2. **Assistance Publique - Hopitaux de Paris (AP-HP)**. Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias - study Myomex; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
3. **Assistance Publique - Hopitaux de Paris (AP-HP), Keyrus Biopharma**. Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias - study Myomex; statistical analysis plan - english version [unveröffentlicht]. 2015.
4. **Barohn R, University of Kansas Medical Center**. Effectiveness of mexiletine for treating people with non-dystrophic myotonia [online]. NCT00832000. In: ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00832000>.
5. **Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J**. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985;35(1):73-73.
6. **European Medicines Agency (EMA)**. Namuscla (Mexiletine): European public assessment report EMEA/H/C/004584/0000 [online]. 18.10.2018. London (GBR): EMA. [Zugriff: 12.02.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/namuscla-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. **Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C**. Quantification of mobility impairment and self-assessment of stiffness in patients with myotonia congenita by the physiotherapist. *Neuromuscular Disorders* 2005;15(9):610-617.
8. **Heatwole CR, Moxley RT, 3rd**. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics* 2007;4(2):238-251.
9. **Lupin Europe**. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Mexiletin (Namuscla) Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen [unveröffentlicht]. 01.02.2019.
10. **Lupin Europe**. Fachinformation Namuscla 167 mg Hartkapseln [online]. 12.2018. [Zugriff: 12.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. **Lupin Europe**. Zusätzliche Statistische Analysen für die Einreichung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [unveröffentlicht]. 2018.
12. **Podsiadlo D, Richardson S**. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(2):142-148.
13. **Sansone VA, Panzeri M, Montanari M, Apolone G, Gandossini S, Rose MR, et al**. Italian validation of INQoL, a quality of life questionnaire for adults with muscle diseases. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1178-1187.

14. **Schneider-Gold C.** Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen [online]. AWMF Registernummer: 030/055. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 14.09.2018]. (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-055l_S1_Myotone-Dystrophien_2018-05.pdf.
15. **Seesing FM, Van Vught LE, Rose MR, Drost G, Van Engelen BG, Van der Wilt GJ.** The individualized neuromuscular quality of life questionnaire: cultural translation and psychometric validation for the Dutch population. *Muscle & nerve* 2015;51(4):496-500.
16. **Statland JM, Bundy BN, Wang Y, Rayan DR, Trivedi JR, Sansone VA, et al.** Consortium for Clinical Investigation of Neurologic Channelopathies. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. (Supplementary Online Content: eTable) doi:10.1001/jama.2012.12607 [online]. 2012. [Zugriff: 05.12.2018]. (*Jama*). URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1367557>.
17. **Statland JM, Bundy BN, Wang Y, Rayan DR, Trivedi JR, Sansone VA, et al.** Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308(13):1357-1365.
18. **Stunnenberg BC, Raaphorst J, Groenewoud HM, Statland JM, Griggs RC, Woertman W, et al.** Effect of Mexiletine on muscle stiffness in patients with nondystrophic myotonia evaluated using aggregated N-of-1 trials. *JAMA* 2018;320(22):2344-2353.
19. **Trip J, Faber CG, Ginjaar HB, Van Engelen BGM, Drost G.** Warm-up phenomenon in myotonia associated with the V445M sodium channel mutation. *Journal of neurology* 2007;254(2):257-258.
20. **Vincent KA, Carr AJ, Walburn J, Scott DL, Rose MR.** Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). *Neurology* 2007;68(13):1051-1057.