

2013.01016

17 DEC. 2013



College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. mevrouw
Postbus 291
3700 AG ZEIST

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

0530.2013154044

Datum 16 december 2013
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2013121507

Onze referentie
2013154044

Uw referentie
G47 2013.01016/11/G

Uw brief van
2 oktober 2013

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 2 oktober 2013 aan het College voor zorgverzekeringen advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Het College brengt daarom een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen. Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van het geneesmiddel Mexiletine bij de indicatie myotonica congenita.

Verzoeker is onder behandeling van de neuroloog in verband met de autosomaal dominante vorm van myotonia congenita (M. Thomsen) waarvoor de neuroloog mexiletine voorschrijft. Verweerder weigert vergoeding en baseert zich daarbij op het bovengenoemde het rapport van het College van 28 februari 2011. De rapporten van het College over dit geneesmiddel zijn gepubliceerd op de website van het College¹.

Medische beoordeling

In geschil is of het geneesmiddel Mexiletine, voorgeschreven bij de indicatie myotonia congenita, verzekerde zorg is. Uw commissie heeft het College verzocht om bij de beoordeling ook te de studie te betrekken waar de behandelend neuroloog naar verwijst in de brief van 14 maart 2013, namelijk Statland JM, et al., JAMA 2012;308(13):1357-65. Voorts vraagt uw commissie of het geneesmiddel is aan te merken als een 'orphan drug'.

¹ Beoordelingsrapport mexiletine bij de indicatie recessieve myotonia congenita (M. Becker) (Geneesmiddelenbeoordeling 28-02-2011) en Mexiletine bij M. Becker (Geneesmiddelenbeoordeling 01-11-2006).

Registratiestatus van mexiletine

Mexiletine is momenteel niet geregistreerd voor de indicatie 'ziekte van Thomsen' noch voor de indicatie 'ziekte van Becker' noch voor 'myotonia congenita'. Er is dus sprake van een off-label toepassing. Sinds 7 juni 2013 heeft Mexiletine hydrochloride voor de behandeling van non-dystrofische myotonie wel de status van Orphan medicinal product² volgens de Europese definities daarvan³. Non-dystrofische myotonie en myotonia congenita zijn allebei termen om een groep erfelijke spierziekten te beschrijven die veroorzaakt worden door genetisch bepaalde defecten in de ionkanalen van de celmembraan. Myotonia congenita is chronisch invaliderend in verband met pijn en spierstijfheid wat samengaat met frequent vallen en verminderd functioneren.

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
16 december 2013

Onze referentie
2013154044

Voor de vraag of Mexiletine als verzekerde zorg moet worden aangemerkt, zijn de volgende vragen aan de orde:

1. Is de toepassing van mexiletine bij myotonia congenita een rationele farmacotherapie?
2. Is de prevalentie van myotonia congenita in Nederland minder dan 1/150.000 mensen?
3. Zijn er geregistreerde alternatieven beschikbaar?

Ad 1. Rationele farmacotherapie

Rationele farmacotherapie is de behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patient geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit de wetenschappelijke literatuur en die tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering en de patient

In de beoordelingen van de recessieve vorm van myotonia congenita (M. Becker) uit 2011 en 2006 is geconcludeerd dat er onvoldoende wetenschappelijk klinisch bewijs was voor de werkzaamheid/effectiviteit van mexiletine bij M. Becker. Die conclusie is destijds getrokken op basis van het feit dat er slechts case reports en één slecht gedocumenteerde interventiestudie beschikbaar waren in de literatuur. De meeste studies hadden betrekking op de recessieve vorm van myotonia congenita ofwel de ziekte van Becker, maar enkele case reports hadden betrekking op de dominante vorm ofwel de ziekte van Thomsen. In 2011 is in de openbare notulen van de toenmalige Commissie Farmaceutische Hulp van het College nog een keer gesteld dat er tot op dat moment onvoldoende wetenschappelijk klinisch bewijs voor de werkzaamheid/effectiviteit van mexiletine bij recessieve myotonia congenita was. Wel is daarbij opgemerkt dat er een studie gaande was waarvan de resultaten nog niet bekend waren.

Inmiddels is de publicatie van Statland et al . verschenen in JAMA.⁴

In het open-label gerandomiseerde cross-over onderzoek bij 59 patienten met myotonia congenita (non-dystrophic myotonia) is behandeling met mexiletine 200 mg 3dd oraal gedurende 4 weken vergeleken met placebo, gevolgd door de omgekeerde behandeling (placebo versus mexiletine) gedurende 4 weken, waarbij 1 week tussenpoos in acht is genomen ('wash-out-periode').

² Publiekssamenvatting van COMP positive opinion

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/06/WC500144749.pdf

³ Regulation (EC) No 141/2000 van 16 December 1999

⁴ Statland JM, Bundy B, Wang Y, et al Mexiletine for symptoms and signs of non dystrophic myotonia A randomized controlled trial JAMA 2012,308(13) 1357-65

Uitkomstmaten waren stijfheids-score (gemeten met een gevalideerd meetinstrument) en zelf-gerapporteerde symptomen (telefonisch vastgelegd symptomendagboek met scores voor ervaren symptomen op een schaal van 0 tot 9). Daarnaast is de uitkomst grijpkracht (myotonie) van de hand klinisch en electromyografisch geëvalueerd. De resultaten lieten op consistente wijze significante verbeteringen zien zowel op de symptomenschaal na 4-8 weken behandeling met mexiletine versus placebo als voor de klinische en electromyografische evaluaties van grijpkracht (myotonie) van de hand. De aantallen onderzochte patiënten waren niet toereikend om in subgroepen naar mutatie statistisch verschillen aan te tonen. Het onderzoek is adequaat opgezet en uitgevoerd. Het onderzoek laat voldoende wetenschappelijk klinisch bewijs zien voor de werkzaamheid en de effectiviteit van mexiletine bij myotonia congenita.

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
16 december 2013

Onze referentie
2013154044

Behandeling met mexiletine bij myotonia congenita is blijkens het dossier het meest economisch voor de zorgverzekering en de patiënt.

Hiermee is voldoende aangetoond dat behandeling van myotonia congenita met mexiletine een rationele farmacotherapie is.

Ad 2. Prevalentie kleiner dan 1/150.000

In de beoordelingen van 2011 en 2006 is al vastgesteld dat de prevalentie van de ziekte van Becker geschat wordt op 1/350.000, veel minder dan 1/150.000. In het beoordelingsrapport van 2011 wordt een geschatte prevalentie voor myotonia congenita (waaronder zowel m. Thomsen als M. Becker) van 1/100.000 genoemd.

Over de prevalentie zijn echter nieuwe gegevens beschikbaar. Een recente studie liet zien dat de prevalentie van de ruimere groep 'skeletal muscle channelopathies' rond 1/100.000 ligt.⁵ Myotonia congenita vormt een subgroep van de 'skeletal muscle channelopathies'. De (ziektespecifieke) prevalentie van myotonia congenita in Engeland was 0,52/100.000. De prevalentie van myotonia congenita ligt dus lager dan 1/150.000 (namelijk 0,78/150.000). De prevalenties van de autosomaal dominante vorm (M. Thomsen) resp. de autosomaal recessieve vorm (M. Becker) lagen nog lager (namelijk 0,21/150.000 resp. 0,18/150.000). Het onderzoek was gebaseerd op klinische, elektrofysiologische en genetische gegevens van het nationale verwijzingscentrum voor het Verenigd Koninkrijk en demografische gegevens gebaseerd op de Nationale census 2011 in Engeland en Wales. Het is aannemelijk dat de prevalentie in Engeland vergelijkbaar is met die in Nederland.

Dit houdt in dat mexiletine voor behandeling van myotonia congenita kan worden aangemerkt als Orphan Drug.

Ad 3. Geen geregistreerde alternatieven beschikbaar

Er zijn geen geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar als alternatief voor mexiletine bij myotonia congenita.

⁵ Horga A, Raja Rayan DL, Matthews E, et al Prevalence study of genetically defined skeletal muscle channelopathies in England. *Neurology*. 2013;80(16):1472-5.

Conclusie

Mexiletine voor behandeling van myotonia congenita (non-dystrofische myotonie), waaronder de ziekte van Thomsen en de ziekte van Becker is verzekerde zorg, aldus de medische adviseur.

Juridische beoordeling

Het College heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Op basis van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering en het advies van de medisch adviseur, is het College van oordeel dat verzoeker in aanmerking komt voor vergoeding van het geneesmiddel Mexiletine.

In artikel B.15.1.2. van de zorgverzekering is bepaald dat er aanspraak bestaat op geneesmiddelen die bestemd zijn voor patiënten met een zeldzame aandoening en dat er sprake moet zijn van rationele farmacotherapie. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald. Gelet op het advies van de medisch adviseur is hiervan sprake.

Advies

Het College adviseert uw commissie om het verzoek toe te wijzen.

Hoogachtend,

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
16 december 2013

Onze referentie
2013154044