



Onderwerp:	Mexiletine bij Myotonia Congenita
	Verstrekkingengeschil
Zorgvorm:	Farmaceutische zorg
Datum:	15-01-2014
Samenvatting:	De toepassing van het geneesmiddel mexiletine bij de aandoening Myotonia Congenita behoort tot de verzekerde farmaceutische zorg. Het CVZ concludeert het dat bij de toepassing van mexiletine bij Myotonia Congenita sprake is van rationele farmacotherapie en dat voor die indicatie tevens voldaan wordt aan het zeldzaamheids criterium van 1:150.000.

De Geschillencommissie van de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekering heeft het CVZ in het kader van een geschil verzocht te beoordelen of het geneesmiddel mexiletine, voorgeschreven bij de indicatie myotonia congenita, verzekerde zorg is.

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 product¹ volgens de Europese definities daarvan². 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.

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?

Ad 1. Rationele farmacotherapie

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

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

¹ Publiekssamenvatting van COMP positive opinion:

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

² Regulation (EC) No 141/2000 van 16 December 1999

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.³

In het open-label gerandomiseerde cross-over onderzoek bij 59 patiënten 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').

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.

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.⁴ 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. Er zijn geen geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar als alternatief voor mexiletine bij myotonia congenita.

Conclusie en advies van het CVZ

Mexiletine voor behandeling van myotonia congenita (non-dystrofische myotonie), waaronder de ziekte van Thomsen en de ziekte van Becker is verzekerde zorg. Het College adviseert de Geschillencommissie om het verzoek toe te wijzen.

³ 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

⁴ 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.