

WAR CG notulen mexiletine (Namuscla®)

mexiletine (Namuscla®), eerste bespreking

21 september 2020

FT-rapport

De beoordelaar belicht de bewuste keuze om nog geen voorstel op te nemen in de voorlegger voor wat de conceptconclusie betekent voor de verzekeren. De drie RCT's waren cross-over trials. Idealiter zou je in zo een geval de SMD berekenen op basis van de binnen-persoons verschillen, slechts één studie heeft dit expliciet gedaan. De effecten in de studies heeft het Zorginstituut conservatief berekend en er is een statisticus geraadpleegd. Een minder conservatieve berekening leidt tot extremere puntschatters voor de SMD, het effect van mexiletine op spierstijfheid is nog gunstiger.

De conceptconclusie is dat mexiletine een klinisch relevant effect heeft ten opzichte van placebo en dat het geregistreerde preparaat vergelijkbaar is met andere mexiletine preparaten.

Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen

- De referenten kunnen zich vinden in de keuze om de effectgroottes van de gunstige effecten te berekenen op de gerapporteerde uniforme conservatieve manier.

De indruk bestaat dat er sprake is van overschatting van het werkelijke effectverschil, met name in MYOMEX is er mogelijk een bias: 52% van de patiënten gebruikten al mexiletine vóór de studie en hadden dus kennelijk baat bij de behandeling. Dat zij het effect zouden missen tijdens een placeboperiode is dan logischer dan bij een mexiletine-naïeve patiënt. Het is waardevol om na te gaan wat het effect is in de groep die niet reeds behandeld werd met mexiletine..

- De minder conservatieve berekening verandert niets aan de argumentatie en eindconclusie en wanneer de statisticus voldoende zeker is van de berekening heeft het meerwaarde om deze ter ondersteuning in beknopte vorm toe te voegen aan het FT-rapport.
- De tabel op de pagina's 2 en 3 bevat mogelijk een fout, de range bij de minder conservatieve berekening in periode 2 is wellicht (-3,10 tot -2,6).
- De referenten kunnen zich vinden in de argumentatie en eindconclusie.
- Een kanttekening wordt geplaatst bij het specifiek benoemen van off-label toepassingen in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Discussie

- De beoordelaar kijkt de tabel na en het onderzoek over de subgroep die niet eerder is behandeld.
- Twijfel over brongetallen is reden om een berekening uit de rapportage te houden, vermeld vooral de conservatieve berekening.

BIA en FE-rapport

De registratiehouder van Namuscla® heeft een vrijstelling gekregen omdat de BI ten tijde van de beoordeling van het vrijstellingsverzoek lager was dan € 10 miljoen. De conceptconclusie van de huidige BIA is dat opname op lijst 1B van het GVS van mexiletine gepaard zal gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de € 7,8 en € 10 miljoen. Het Zorginstituut voorziet kosteneffectiviteitsrisico's en heeft om die reden een KE-signaal opgesteld dat alleen in uitzonderlijke gevallen zal worden ingezet.

De conclusie van het KE-signaal is dat geregistreerde mexiletine en de apotheekbereiding van mexiletine niet kosteneffectief zijn ten opzichte van de best ondersteunende zorg bij een referentiewaarde van € 20.000 per QALY. De verwachting is dat geïmporteerde mexiletine wel kosteneffectief is.

Bevindingen van de referenten

- Uitstekende en leesbare dossiers. De samenleving en de zorgverzekeraars hebben het nakijken bij de handelwijze van de fabrikant ten aanzien van de prijs van het middel.
- Op basis van één klinische expert wordt een stap gezet van 288 naar 500 patiënten, meer onderbouwing is gewenst.
- In overweging wordt gegeven aan de aannames van de BIA toe te voegen dat de therapietrouw 94% bedraagt en bij de conclusies te verwijderen dat het gaat om een stijgende lijn in het aantal patiënten in aanmerking komt voor behandeling. Naar verwachting zal het eerder om een maximumschatting gaan.
- De uitzonderlijke omstandigheden voor het opstellen van een KE-signaal zijn niet duidelijk, de term kosteneffectiviteitsrisico is te vaag en het is wenselijk dit te omschrijven. Referent 2 is enthousiast over het KE-signaal voor deze situatie.
- Geadviseerd wordt de berekening en conclusies van het KE-signaal te corrigeren, rond de grenswaarde is de behandeling namelijk voor 50% doelmatig (onder de relevante referentiewaarde).
- Stap 1 en 2 van het KE-signaal zijn in orde, stap 3 geeft een overschatting van de mate van het effect. Hierdoor worden daarna de maximale kosten te hoog ingeschat. De referent belicht dat bij lagere kosten de conclusie over de kosteneffectiviteit van de geïmporteerde mexiletine niet meer juist is. De WAR kan zich hierin vinden.
- Een definitie van symptomatische patiënten is wenselijk, verschuift dat met vroeger testen?

Discussie

- Apotheekbereidingen mogen nadat een geregistreerde variant beschikbaar is alleen worden geleverd aan eigen patiënten.
- Het inzetten van een KE-signaal is momenteel onderdeel van een pilot.
- Het prijsbeleid van de fabrikant is onderwerp van bespreking tussen het Zorginstituut en andere partijen en dit dossier zal ook

in de commissie ACP worden besproken voor de maatschappelijke weging.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2021002208

Conclusie: de beoordelaar zal op verzoek van de WAR het rapport aanpassen. De commissie heeft moeite met de wijze waarop de prijs wordt gesteld voor het middel

mexiletine (Namuscla®), tweede bespreking

23 november 2020

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2021002208

FT-rapport

Bespreking van mexiletine voor de symptomatische behandeling van myotonie bij volwassen patiënten met nondystrofische myotone aandoeningen. In het conceptrapport is een tweeledige conclusie getrokken. Namelijk dat mexiletine een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo en dat het geregistreerde preparaat vergelijkbaar is met andere mexiletine-preparaten. Het rapport is gestuurd aan de consultatiepartijen, alle partijen hebben gereageerd en zij hebben de eindconclusie niet weersproken. Het rapport is aangepast t.a.v. de inschatting van het risico op bias, naar aanleiding van de reactie van de fabrikant. De wijziging had geen consequenties voor de eindconclusie. ZIN heeft niet alle suggesties van de fabrikant en andere partijen overgenomen, dit wordt toegelicht in de antwoordbrieven.

Bevindingen van de referenten

- Een referent kan zich vinden in de genoemde wijziging in het rapport t.a.v. risico op bias in.
- De reacties van de KNMP en de zorgverzekeraars verbazen door zaken die niet ter zake doen. In de antwoordbrieven wordt hierop helder gereageerd.
- Voorgesteld wordt de bijzin 'ook bij de cardiologische aandoeningen' (kader p.10 van 60) weg te laten omdat de registratie vooral betrekking heeft op nondystrofische myotone aandoeningen.
- In de oplegger staat in het conceptstandpunt '(niet)'. Hoe moet dat worden gelezen in relatie tot de discussie? De beoordelaar geeft aan dat dit afhankelijk is van het advies van de ACP. De commissie reageert dat de WAR geen uitspraak doet over het basispakket maar over wetenschap en praktijk. Vanuit het Zorginstituut wordt opgemerkt dat nog niet bekend is wat het advies wordt, dit zal worden besproken in de ACP.

Discussie

Voorgesteld wordt opnieuw te kijken naar de voorlaatste zin in de antwoordbrief aan de KNMP. Deze zin kan als volgt worden gewijzigd: 'In de tekst over de schatting van de patiëntenaantallen is nog maar eens benadrukt dat het niet zeker is dat in totaal 90 patiënten met VT/VF uit zullen kunnen komen met Namuscla®.'

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR.

BIA

Meerdere partijen hebben gereageerd op de BIA. De meeste reacties waren tekstueel of beleidsmatig van aard, een deel van de redactionele opmerkingen is overgenomen. De NVN heeft gereageerd op drie inhoudelijke vragen en die informatie is verwerkt in de BIA. De fabrikant heeft verschillende suggesties gedaan voor de BIA, waarvan een aantal zijn verwerkt. In de antwoordbrief zijn de reacties op de gedane suggesties toegelicht. Naar aanleiding van de reacties zijn de

patiëntenaantallen aangepast en ook de prijs van de geïmporteerde mexiletine. Deze was recentelijk hoger geworden. Er zijn twee scenario's meegenomen, Namuscla® volledig gesubstitueerd door geïmporteerde mexiletine of de apotheekbereiding. De geschatte meerkosten liggen tussen € 7,1 miljoen en € 8,9 miljoen.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2021002208

Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen

- In tabel 1 (pagina 8 van 15) moet het aantal geschatte patiënten worden gewijzigd van 400 in 360.
- Een discussiepunt in de brieven is het percentage patiënten dat stopt. In de vorige bespreking is beargumenteerd dat veel stoppers weer beginnen. Geadviseerd wordt de KNMP tegemoet te komen, normaal gesproken stopt 5% van de patiënten.

De beoordelaar verwerkt het commentaar van de WAR en past de brief aan de KNMP aan.