



Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Mevrouw drs.E.I. Schippers  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

Datum 8 november 2012 Kenmerk 20/EvU/vj/12-043 Bijlagen 1  
Onderwerp Herbeoordeling Myozyme

Geachte mevrouw Schippers,

De afgelopen maanden is in de media en in allerlei gremia uitgebreid de discussie gevoerd over de vraag of dure medicijnen nog wel vergoed moeten worden. Het ging daarbij met name over de middelen voor de ziekte van Pompe en de ziekte van Fabry, beide zeer zeldzame aandoeningen. Het was in veel opzichten een erg onverkwikkelijke discussie die voor de betrokken patiënten ook buitengewoon pijnlijk was. Er vallen achteraf gezien veel kritische kanttekeningen te maken bij het hele beoordelingstraject. Wij vinden het echter belangrijker dat er lering getrokken wordt uit het gebeurde, zodat een herhaling van deze incidenten in de toekomst kan worden voorkomen.

Wij willen voorkomen dat nogmaals op dezelfde wijze over de hoofden van patiënten een discussie gevoerd gaat worden over de werkzaamheid en de kosten van medicijnen. Wij zijn nu geconfronteerd met een situatie waarbij de conclusies van het CVZ over de werkzaamheid van de medicijnen voor de ziektes van Pompe en Fabry lijnrecht staan tegenover die van de patiënten en de artsen en onderzoekers. Deze discrepantie is alleen te verklaren uit het feit dat er geen overeenstemming bestaat over inhoudelijke en procedurele aspecten. Daarom stellen wij u voor om een goede evaluatie uit te laten voeren waardoor we een helder antwoord krijgen wat de oorzaak hiervan is en die aanknopingspunten en bouwstenen oplevert voor een nieuwe beoordelingsmethode voor weesgeneesmiddelen.

Europa stimuleert de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen en inmiddels zitten er tientallen middelen in de pijplijn. Daarom vinden wij dat dat overheid, artsen, onderzoekers en patiëntenorganisaties op korte termijn heldere afspraken moeten maken, zodat al ruim voor markttoelating duidelijk is welke criteria voor vergoeding zullen worden gehanteerd. Wij willen in deze brief aangeven hoe deze criteria ontwikkeld zouden kunnen worden. Wij vinden dat wij hierin ook recht van spreken hebben. Spierziekten Nederland is al tientallen jaren actief binnen het medisch onderzoek en stond aan de wieg van nationale en internationale samenwerkingsverbanden van onderzoekers.



Centraal in de discussie staan twee uitgangspunten die door CVZ als beoordelingscriterium worden gehanteerd: de werkzaamheid en de kosteneffectiviteit. De uitkomsten voor het eerste criterium zijn uiteraard in hoge mate bepalend voor de uitkomst van de kosteneffectiviteit. Met de beoordeling van geneesmiddelen voor complexe en zeer zeldzame aandoeningen heeft het CVZ zich begeven op een nog vrijwel onontgonnen terrein.

Een eerste, uitermate lastig facet in het beoordelingstraject vormt het geringe aantal patiënten. Bij de ziekte van Pompe gaat het in Nederland om minder dan honderdvijftig patiënten; bij de ziekte van Fabry om minder dan vijftig. Bij veruit de meeste weesziekten gaat het om dergelijke kleine aantallen. Alleen al hierdoor is het lastig om tot goede generaliserende uitspraken over de werking te komen.

Een tweede probleem vormt de heterogeniteit binnen de patiëntengroepen. Patiënten vertonen onderling grote verschillen in ernst en progressie van de aandoening en reageren vaak heel verschillend op een therapie. Dat is bij veel andere weesziekten niet anders. Hierdoor zijn meetgegevens bij de een moeilijk te vergelijken met gegevens van de ander.

Lastig is ook het gegeven dat de meting bij deze aandoeningen altijd start op het moment dat patiënten al in meer of mindere mate zijn aangedaan. Het is bij aanvang van de meting niet bekend welke relatie is er tussen mate van progressie en effect van de therapie. Ook dat maakt het trekken van conclusies buitengewoon moeilijk.

De grootste uitdaging ligt echter in het meten van het effect dat veel therapieën voor weesziekten feitelijk zouden moeten bewerkstelligen: het vertragen of zelfs voorkomen van verdere achteruitgang. Dat betekent concreet voor bijvoorbeeld de ziekte van Pompe dat patiënten bij een tijdige diagnose door de therapie stabiliseren en op hetzelfde niveau kunnen blijven functioneren. Dit resultaat kan echter alleen gemeten worden wanneer vooraf bekend is wat de achteruitgang geweest zou zijn zonder toediening van het medicijn. Het ontbreekt in de praktijk aan natuurlijk-beloopstudies van voldoende omvang en voldoende grote testgroepen voor een dubbelblinde placebocontroleerde trial.

Daarnaast blijkt er geen overeenstemming te zijn over wijze waarop uitkomsten van de metingen geïnterpreteerd moeten worden. Is bijvoorbeeld 50 meter verder lopen bij de six minute walktest bij Pompe een goed, matig of slecht resultaat? Een oordeel zal afhangen van de context waarin het meetresultaat geplaatst wordt.

Tenslotte moet worden opgemerkt dat de grote heterogeniteit van de groep een specifieke data-analyse noodzakelijk maakt, zodat de positieve werking bij een deel van de test groep niet gemaskeerd wordt door een negatieve werking bij een ander deel van de testgroep.

In een nieuw beoordelingstraject voor een weesgeneesmiddel zal met al deze aspecten rekening moeten worden gehouden wil een betrouwbare analyse van de werkzaamheid het resultaat zijn. Dat betekent dat vaak nieuwe of gemodificeerde meetmethoden noodzakelijk zijn, meetmethoden die op een betrouwbare wijze meten of het beoogde effect van een therapie ook werkelijk gerealiseerd wordt. Dat zal bijvoorbeeld ook betekenen dat data uit observationele studies betrokken kunnen worden in de beoordeling. Er zal moeten worden



vastgesteld wat een minimumperiode is om meetgegevens te verzamelen, uitkomstmaten moeten vastliggen en er moet overeenstemming zijn over start- en stopcriteria.

Wij stellen u voor om zo snel mogelijk een start te maken met de evaluatie van de knelpunten in het huidige beoordelingstraject en met de ontwikkeling van een nieuw beoordelingstraject waarmee zowel de beoordelaars zelf, als artsen, onderzoekers en patiënten uit de voeten kunnen. Dit zou bij voorkeur in Europees verband moeten gebeuren. Het is belangrijk dat specialisten op het gebied van weesziekten hierbij betrokken zijn. Zowel de uitkomstmaten als de beoordelingsmethoden die gebruikt worden voor vergoeding moeten reeds duidelijk zijn vóór markttoelating, zodat alle partijen weten waar zij aan toe zijn.

Verder pleiten wij voor een stimuleringsprogramma voor natuurlijk beloopstudies. Dit zou bij voorkeur moeten gebeuren uit publieke middelen, zodat de toegang tot de verzamelde data gegarandeerd is voor alle partijen. De gegevens uit natuurlijke beloopstudies kunnen in belangrijke mate bijdragen aan de beoordeling van de werkzaamheid van een therapie.

Het is van belang dat er een beoordelingstraject tot stand komt dat de steun heeft van onderzoekers, artsen, patiënten en de beoordelende instanties zodat er voldoende maatschappelijke acceptatie is voor de uitkomsten van deze trajecten waarop vergoedingsbesluiten worden gebaseerd. Het is in niemands belang dat er medicijnen op de markt komen die niet of nauwelijks werken.

Naast werkzaamheid wordt ook het criterium van de kosteneffectiviteit gehanteerd. De discussie over de kosten van geneesmiddelen is legitiem, evenzeer als het feit dat weesgeneesmiddelen hierin een status aparte krijgen. Zonder deze uitzonderingspositie zou de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen immers op geen enkele wijze rendabel te maken zijn. Wij vinden het echter alleszins redelijk dat er openheid van de fabrikant geëist wordt ten aanzien van de kostprijsberekening. Het is van groot belang dat er voldoende maatschappelijk draagvlak is voor de vergoeding van dure weesgeneesmiddelen. De afspraken over vergoeding moeten ook duidelijk zijn voorafgaand aan de markttoelating. Ook deze afspraken zouden bij voorkeur gemaakt moeten worden in Europees verband, aangezien het vrijwel altijd zal gaan om een medicijn dat door één aanbieder wereldwijd verkocht zal worden.

Wij schrijven u deze brief omdat wij ons grote zorgen maken over de ontstane situatie. Deze vormt een regelrechte bedreiging voor de verdere ontwikkeling van weesgeneesmiddelen. Deze angst wordt gedeeld door veel artsen en behandelaars. U ontvangt als bijlage een brief die eerder door verontruste onderzoekers werd verstuurd aan CVZ.

Het is van groot belang dat alle partijen helderheid krijgen over de kaders waarbinnen gewerkt moet worden, zodat een voortgang van onderzoek en ontwikkeling van weesgeneesmiddelen gewaarborgd wordt. Wij zullen gezamenlijk lering moeten trekken uit dit incident in ieders belang. Dit zal moeten leiden tot breed gedragen afspraken over beoordelingsmethoden en interpretatie van onderzoeksgegevens en een maatschappelijk geaccepteerde prijsstelling voor weesgeneesmiddelen.



Wij zijn uiteraard graag bereid om in dit traject een bijdrage te leveren. Wij zien uw reactie met belangstelling tegemoet.

Met vriendelijke groet,

Drs. M.F.Th. Timmen  
Directeur