

Effectieve en innovatieve weesgeneesmiddelen traag, niet of te beperkt beschikbaar: spierziektepatiënt de dupe

Tien jaar geleden was er voor mensen met een spierziekte vrijwel geen behandeling. Daar komt langzaam verandering in, mede doordat medicijnonderzoek naar zeldzame aandoeningen al vele jaren wordt gestimuleerdⁱ. Eindelijk is er zicht op steeds meer innovatieve therapieën en medicijnen. Voor patiënten betekent dit kans en hoop hun invaliderende, progressieve en soms levensbedreigende spierziekteⁱⁱ te vertragen en tot stilstand te brengen. Of zelfs: vooruitgang te boeken.

Nu we eindelijk zover zijn, blijkt het echter lastig de inspanningen van politiek, onderzoekers, fabrikanten én patiëntenⁱⁱⁱ te verzilveren. De middelen zijn duur en de toelatingsprocedure is stringent en traag. Sommige subgroepen patiënten moeten jaren wachten op uitsluitel terwijl zij onomkeerbaar verslechteren en hun medicijn in bv. België en Duitsland wél beschikbaar is. VWS en industrie wijzen naar elkaar. Wij roepen alle partijen op de patiënt op de eerste plaats te zetten en te gaan werken aan een rechtvaardige oplossing voor deze catch 22-situatie.

Beperkingen bij het beschikbaar komen

De procedure in Nederland gaat als volgt: om kosten te beheersen worden nieuwe, dure middelen “in de sluis” geplaatst. Daarin beoordeelt Zorginstituut Nederland de (kosten)effectiviteit en adviseert het de minister over opname in het basispakket van de zorgverzekering. Hierna volgen vaak prijsonderhandelingen en - bij voorwaardelijke toelating - aanvullende afspraken. Vrijwel alle nieuwe innovatieve medicijnen voor spierziekten, veelal cel- en gentherapieën, krijgen met de sluisprocedure te maken: ze zijn complex, speciaal ontwikkeld en geschikt voor hele kleine patiëntengroepen en (daardoor) duur. Steeds duidelijker wordt dat de sluisprocedure niet goed werkt voor dit soort weesgeneesmiddelen. Patiënten, zeker die met een ernstige, progressieve (spier)ziekte, trekken keer op keer aan het kortste eind. Dit vinden wij zeer zorgwekkend en lichten we graag toe met een praktijkvoorbeeld.

Praktijkvoorbeeld: nieuwe geneesmiddelen voor SMA (spinale spieratrofie)

2017

2018

Sinds eind **mei 2017** is er voor de spierziekte SMA een door de EMA goedgekeurd medicijn beschikbaar: Spinraza® (nusinersen). In **juli 2018** besluit de minister dit middel op advies van het Zorginstituut te vergoeden uit het basispakket. Maar: dit geldt alleen voor kinderen die vóór ze 9,5 jaar oud zijn, starten met behandeling. Boven die leeftijd lijkt er te weinig bewijs. Families zijn opgelucht, blij en euforisch. Maar ook verscheurd.

Daniëlle, moeder van Tygo en Fauvé: “Hoe leg ik mijn bloedeigen elfjarige zoon uit dat zijn twee jaar jongere zusje het medicijn wel krijgt en hij niet?
Hartverscheurend! Alsof er met een bijl door mijn gezin is gehakt.”

Experts van onder andere het expertisecentrum voor SMA geven aan dat het werkingsmechanisme van Spinraza niet afhangt van leeftijd. En dat onderzoekers om een effect betrouwbaar en snel te kunnen meten, bewust kiezen voor een homogene studiepopulatie van (in dit geval) baby's en jonge kinderen met SMA die zonder behandeling in korte tijd zouden overlijden. Oudere patiënten zijn dus logischerwijs ondervertegenwoordigd in het onderzoek. Dit is echter géén reden om hen het middel te ontzeggen. Ook de EMA en meerdere buurlanden maken geen onderscheid op basis van leeftijd. Partijen gaan met elkaar in overleg.

2019

In **juni 2019** doet de minister toezeggingen over een voorwaardelijke toelatingstraject (VT-traject) waarbij alle Nederlandse SMA-patiënten het middel kunnen krijgen terwijl verder onderzoek wordt gedaan naar het effect. Daadwerkelijke overeenstemming over de start is er pas in **januari 2020**. Het VT-traject zal lopen tot 2027, waarna besloten zal worden over definitieve toelating.

2020

2021

Slechts een klein groepje SMA-patiënten lijkt op dat moment buiten de boot te vallen. Zij kunnen geen ruggenprik krijgen, wat nodig is voor de Spinraza-behandeling. Goed nieuws voor hen volgt in **maart 2021**. De EMA laat het middel Evrysdi® (risdiplam) toe tot de markt dat hetzelfde werkingsmechanisme heeft als Spinraza maar makkelijker is in toediening (via een drankje). Weer vermeldt EMA geen leeftijdsgrens maar adviseert het Zorginstituut n.a.v. de sluisbeoordeling anders. De uitkomst: vanaf **juli 2023** wordt Evrysdi vergoed voor SMA-patiënten t/m 25 jaar. Een select groepje krijgt het middel dan al op kosten van de fabrikant. Zo'n vijftien tot twintig mensen blijven met lege handen achter. Weer zien wij verscheurde families.

2023

Simone: "Door vergroeiingen in mijn rug is er niet genoeg ruimte voor de Spinraza-ruggenprikken. Mijn broer Harvliet krijgt ze wel. Ik ben gedoemd verder hard achteruit te gaan omdat ik niet eens de kans krijg het alternatief Evrysdi te proberen. Alsof mijn bestaansrecht na 25 jaar ophoudt!"

2024

Al medio 2022 laat het Zorginstituut weten zich in te gaan zetten om de laatste, onbehandelde SMA-groep te laten instromen in het VT-traject Spinraza. Maar het traject waarbij ook prijsonderhandelingen volgen, duurt lang. Pas zeer recent (in **mei 2024**) wordt bekendgemaakt dat er een financieel akkoord is gesloten. Naar verwachting duurt het zeker nog enkele maanden voor de praktische afstemming rond is – als dat al gaat lukken. Ondertussen blijken de herhaalde ruggenprikken die nodig zijn voor de Spinraza-behandeling voor steeds meer mensen te belastend en niet iedereen blijft het middel verdragen: de onbehandelde groep groeit.

Te stringent en te traag

Zoals uit het praktijkvoorbeeld blijkt, hebben de meeste SMA-patiënten meer dan drie jaar op toelating van een voor hen geschikt medicijn moeten wachten. Enkelen leven al zo'n zeven jaar met de gedachte dat het nu toch echt niet meer zo lang kan duren voordat ook zij een veelbelovend middel (vergoed) krijgen, of zijn inmiddels overleden. Wachten betekent voor deze mensen namelijk keer op keer nieuwe belangrijke functies inleveren: minder mobiel worden, geen eigen eten of drinken meer kunnen klaarmaken, niet meer kunnen typen of niet meer zelfstandig kunnen ademen. En ook: een steeds grotere kans op complicaties.

Viola: "Het wachten eist zijn tol. Ik ben bang dat de tijd mij gaat inhalen. SMA houdt geen vakantie, die gaat onherroepelijk door. En alle lichaamsfuncties die ik kwijtraak, komen niet meer terug."

Naast dat het wachten té lang duurt, signaleren wij de volgende problemen en risico's.

- De procedures van Zorginstituut Nederland zijn te stringent: ze gaan uit van grote studies met honderden deelnemende patiënten, die er bij zeldzame spierziekten als SMA simpelweg vaak niet zijn. De gevraagde zekerheid is daarmee - zeker bij subgroepen - soms met geen mogelijkheid te leveren. Of pas na vele jaren waarin andere Europese landen al lang voor voorwaardelijke of versnelde toelating hebben gekozen. Dit gebeurt daar vaak zonder dat de effecten gestructureerd worden bijgehouden, waardoor extra

bewijs in de vorm van 'real world data' ook niet zomaar geleverd zal worden. In Nederland zijn goede registraties voor veel spierziekten wél beschikbaar maar worden nieuwe middelen 'bij de voordeur' geweigerd.

- De rol van experts, zoals die uit de expertisecentra erkend door VWS, is ons inziens te beperkt. Zij hebben vaak al ervaring met een nog te beoordelen weesgeneesmiddel en kunnen meedenken over de verwachte werkzaamheid maar hun mening wordt onvoldoende meegewogen in de uiteindelijke beslissing.
- Voorwaardelijke toelatingstrajecten zijn potentieel succesvol maar ook die gaan vaak gepaard met langdurige periodes van onzekerheid (vele maanden tot jaren). Wij zijn bang dat met de huidige verschillen in aanpak van alle afzonderlijke Europese landen de onderhandelingen over dit soort trajecten in ons land in de toekomst steeds vaker zullen stagneren. Of dat fabrikanten ze zelfs bij voorbaat niet haalbaar of interessant zullen vinden. Nederland vormt ongeveer één procent van de wereldwijde afzetmarkt. Te strikte eisen stellen kan daardoor averechts werken en ertoe leiden dat middelen in ons land helemaal niet meer op de markt komen.
- Doordat de procedures voor pakketopname traag en de uitkomsten onzeker zijn, dreigen fabrikanten tot slot te stoppen met (compassionate use-)programma's waarin zij middelen tijdelijk en op hun kosten aan patiënten beschikbaar stellen.

Maatschappelijk aanvaardbare prijzen en kosteneffectiviteitsberekeningen

Bovengenoemde problemen zouden er niet zijn wanneer fabrikanten prijzen zouden vragen die onder de grenswaarden van de sluisprocedure vallen. De indruk bestaat dan ook dat de farmaceutische industrie steeds het onderste uit de kan willen halen. Of de prijzen inderdaad buitenproportioneel zijn, is moeilijk te bepalen: vraagprijzen zijn niet transparant en dekken soms naast de ontwikkelkosten ook de ontwikkelkosten van andere middelen die tijdens het ontwikkelproces gesneuveld zijn. Ook de overeengekomen prijzen (na onderhandeling met de minister van VWS) zijn geheim. Toch staat niet alleen de fabrikant hier voor een maatschappelijke opgave. Wij zien dat de manier waarop Zorginstituut Nederland op dit moment kosteneffectiviteit beoordeelt, onevenredig nadelig is voor mensen met een grote 'unmet medical need': mensen met zeldzame, ernstige en tot nu toe onbehandelde ziekten die een nieuw medicijn juist heel hard nodig hebben. In ons land wordt namelijk maximale winst op populatieniveau vooropgesteld, waardoor een bepaalde gezondheidswinst van iemand met een zeldzame ziekte per definitie minder prioriteit krijgt dan dezelfde gezondheidswinst bij elk lid van een grotere groep mensen. Ook als de impact van die winst bij die ene persoon groter is, zoals bij een slechtere basisgezondheid. Zeldzame ziekten zijn vaak ernstig én kennen nog nauwelijks behandelmogelijkheden. Maar middelen voor die ziekten worden dus minder snel vergoed. Dat moet rechtvaardiger. Wij roepen daarom niet alleen de fabrikant op om maatschappelijk aanvaardbare prijzen te vragen, maar ook VWS om beter geschikte beoordelingsmodellen te zoeken én meer oog te hebben voor medisch-ethische criteria, zodat kosten geen belemmering voor (snelle) beschikbaarheid meer hoeven te zijn.

Oplossingsrichtingen

Van het huidige systeem is de patiënt de dupe. Dat kan veranderen als alle partijen hun verantwoordelijkheid nemen en samen werken aan een rechtvaardigere procedure om veelbelovende medicijnen voor wees(spier)ziekten snel toegankelijk te maken. Wij reiken de hand en denken graag mee over oplossingsrichtingen.

Samengevat doen wij een appel op het ministerie van VWS om:

- mensen een potentieel werkzaam middel niet 'aan de voordeur' te ontzeggen en meer ruimte te bieden om effecten in de praktijk te monitoren;

- te zorgen dat Nederland geen negatieve uitzonderingspositie krijgt in Europa m.b.t. de mate waarin ons land aantrekkelijk is voor fabrikanten;
- meer gewicht toe te kennen aan de expert opinion van gespecialiseerde artsen en (spierziekte)expertisecentra;
- aan huidige kosteneffectiviteitscriteria die sterk economisch gericht zijn aanvullende medisch-ethische criteria toe te voegen om behandelingen voor ernstige, zeldzame en onbehandelde aandoeningen (grote unmet medical needs) beter te prioriteren.

Aan de farmaceutische industrie vragen we om:

- maatschappelijke verantwoordelijkheid te nemen en transparante en redelijke prijzen te hanteren en daarbij rekening te houden met het maatschappelijk draagvlak voor extreem dure weesgeneesmiddelen.

Bronnen

- European Medicine Agency. Summary of the European public assessment report (EPAR) for Evrysdi, via www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi (geraadpleegd mei 2024)
- European Medicine Agency. Summary of the European public assessment report (EPAR) for Spinraza, via www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza (geraadpleegd mei 2024)
- NFK (2024) NFK en KWF roepen op tot duurzame oplossing medicijnstop: "Patiënt is nu de dupe", via nfk.nl/actueel/nieuws/nfk-en-kwf-roepen-op-tot-duurzame-oplossing-medicijnstop
- Postma et al. (2022) Assessing the value of orphan drugs using conventional cost-effectiveness analysis: Is it fit for purpose? Orphanet J Rare Dis.; 17: 157, via www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8981887/
- Vergoedingsregeling voor derde middel tegen SMA (2024), Spierziekten Nederland via www.spierziekten.nl/nieuws/artikel/vergoedingsregeling-voor-derde-middel-tegen-sma.
- Van Uden, E. Een kijkje achter de schermen, jaarverslag 2018. Spierziekten Nederland.
- Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel nusinersen (Spinraza®) voor de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA) via www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/02/07/pakketadvies-nusinersen-spinraza-voor-de-behandeling-van-spinale-musculaire-atrofie-sma (geraadpleegd mei 2024)
- Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel risdiplam (Evrysdi®) bij 5q spinale spieratrofie (SMA) via www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/07/15/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-risdiplam-evrysdi (geraadpleegd mei 2024)
- Zorginstituut Nederland. Sluis voor dure geneesmiddelen, via www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen (geraadpleegd mei 2024).

ⁱ Over het weesgeneesmiddelenbeleid

Weesgeneesmiddelen zijn geneesmiddelen voor zeldzame, vaak ernstige, aandoeningen die in minder dan vijf op de tienduizend mensen voorkomen (zoals vrijwel alle spierziekten). De zeldzaamheid maakte het voor farmaceutische bedrijven lange tijd financieel niet aantrekkelijk om dit soort medicijnen te ontwikkelen. In 2000 introduceerde de EU naar analogie van de VS wetgeving om de ontwikkeling met financiële prikkels, fiscale voordelen en tien jaar marktbescherming te stimuleren. En met succes. Vele tientallen nieuwe innovatieve middelen voor spierziekten zijn aanbeland in de laatste fasen van klinisch onderzoek en zo'n twintig middelen worden de komende twee jaar op de markt verwacht (Horizonscan Geneesmiddelen, dec '23).

ⁱⁱ Over spierziekten

Spierziekten zijn een verzameling aandoeningen waarbij de spieren - of de zenuwen die de spieren aansturen - niet goed werken. Voorbeelden zijn ALS en de ziekte van Duchenne; veel andere spierziekten zijn minder bekend. Bijna alle spierziekten zijn chronisch en progressief: de klachten ontstaan soms al op jonge (kinder)leeftijd en nemen met de jaren toe. Ze leiden tot problemen met bewegen en bemoeilijken het spreken, slikken of ademen. Ze zorgen voor vermoeidheid en pijn en ze verstoren andere organen: de spijsvertering, het hart en de ademhaling. Bij sommige spierziekten is de kans op overlijden groot. Elke spierziekte heeft (daarnaast) soms nog andere kenmerken. De impact op het dagelijks leven is enorm: de mobiliteit neemt af, activiteiten op school en werk worden belemmerd, sociale activiteiten en rolpatronen in het gezin worden verstoord en het risico op levensbedreigende complicaties neemt met de tijd toe.

iii Over de inbreng van patiënten

Decennialang zette de Nederlandse bevolking zich in om onderzoek naar genezing van spierziekten te stimuleren. Ze stimuleerden wetenschappers om onderzoek te doen naar hun ziektebeeld, creëerden awareness voor hun aandoening en werven fondsen: er werd gefietst, gezwommen en ook andere acties werden gevoerd om spierziekten de wereld uit te helpen. Men schreef zich in in registraties en werkte mee aan wetenschappelijk onderzoek als proefpersoon. Met het mooie resultaat dat er nu steeds meer middelen in pijplijn zitten. De volgende stap is dat de middelen ook daadwerkelijk beschikbaar komen en vergoed worden.