



Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating geneesmiddelen

Voor de voorwaardelijke toelating van weesgeneesmiddelen,
conditionals en exceptionals tot het basispakket

Datum	27 augustus 2019
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer 2019037226

Afdeling Zorg

Uitgebracht aan Minister voor Medische Zorg en Sport

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Achtergrond—7
- 1.2 Hoofdpijnen voor nieuwe voorwaardelijke toelating geneesmiddelen—7
- 1.3 Uitvoeringstoets—9

2 Procedure voorwaardelijke toelating geneesmiddelen—11

- 2.1 Procedure tot start traject voorwaardelijke toelating geneesmiddelen—11
 - 2.1.1 Afbakening—12**
 - 2.1.2 Fase 0: Moment van indiening—12**
 - 2.1.3 Fase 1: Selectie interventies—13**
 - 2.1.3.1 Criteria—13
 - 2.1.3.2 Passend onderzoek—15
 - 2.1.3.3 Lopend onderzoek—16
 - 2.1.3.4 Brede toegang tot onderzoek en het geneesmiddel—16
 - 2.1.3.5 Gepast gebruik—16
 - 2.1.3.6 Toelichting onderzoeksduur—17
 - 2.1.3.7 Selectieprocedure—18
 - 2.1.4 Fase 2: Prijsonderhandelingen en uitwerken convenant—19**
 - 2.1.4.1 Prijsonderhandelingen—19
 - 2.1.4.2 Uitwerken convenant—20
- 2.2 Procedure tijdens voorwaardelijke toelating—22
 - 2.2.1 Jaarlijkse monitoring tijdens het traject van voorwaardelijke toelating—23**
 - 2.2.2 Tussentijdse go/no go-beoordeling bij opname van een geneesmiddel in stroom 2—24**
- 2.3 Eindbeoordeling—24

3 Impactanalyse—27

- 3.1 Inleiding—27
- 3.2 Gevolgen voor het Zorginstituut—27

4 Evaluatie—29

- 4.1 Evaluatie—29
- 4.2 Mogelijke risico's procedure—29

Bijlage 1: Dossiereisen aanvraag voor voorwaardelijke toelating—33

Samenvatting

Deze uitvoeringstoets over de voorwaardelijke toelating van geregistreerde weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* beschrijft de procedure die gevolgd kan worden om deze geneesmiddelen onder voorwaarden tijdelijk tot het basispakket toe te laten. Deze nieuwe voorwaardelijke toelating heeft als doel om te zorgen voor een gecontroleerde toegang tot het geneesmiddel voor patiënten die volgens de geregistreerde indicatie voor behandeling in aanmerking komen. Een ander doel is om de effectiviteit en mogelijkheden tot bevordering van doelmatige inzet van deze geneesmiddelen te onderzoeken.

Aanleiding voor nieuw beleid

Bijna alle nieuwe geneesmiddelen stromen het basispakket in en worden vergoed, maar in incidentele gevallen blijkt het moeilijk om de pakketwaardigheid aan te tonen. Het gaat dan geregeld om geneesmiddelen waarbij de effectiviteit op klinisch relevante uitkomstmaten niet is aangetoond vanwege onvoldoende bewijs. Het kan bijvoorbeeld zijn dat de patiëntenpopulatie te klein of te heterogeen is. Of het gaat om een chronische ziekte met een langzaam progressief en heterogeen verloop, waarbij het lastig is om op korte termijn voldoende bewijs te verkrijgen over de effectiviteit van het geneesmiddel. Dit speelt voornamelijk bij weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals. Hoewel dit meestal geneesmiddelen zijn voor ernstige ziekten met een grote, nog onvervulde behandelbehoefte van patiënten, krijgen patiënten en artsen in dat geval geen toegang tot het middel via de basisverzekering. Het doel van het beleid 'voorwaardelijke toelating' is om toch te zorgen voor toegang tot het geneesmiddel, onder de voorwaarde dat aan het einde van de procedure de pakketvraag (of een geneesmiddel daar wel of niet in thuishoort) beantwoord kan worden.

Procedure voor voorwaardelijke toelating geneesmiddelen

Een dossier voor een aanvraag voor de voorwaardelijke toelating van een geneesmiddel kan ingediend worden voorafgaand aan een beoordeling door Zorginstituut Nederland (verder te noemen: het Zorginstituut) of na een negatief advies of standpunt van het Zorginstituut vanwege onvoldoende bewijs. Na indiening wordt bekeken of het geneesmiddel voldoet aan de voorwaarden om in aanmerking te komen voor voorwaardelijke toelating. Deze voorwaarden zijn:

- 1) het geneesmiddel is toegelaten tot de markt door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) en heeft de status van weesgeneesmiddel, conditional of exceptional voor de betreffende indicatie in het dossier;
- 2) er is sprake van een onvervulde behandelbehoefte, een zogenaamde *unmet medical need*, volgens de definitie van de EMA;
- 3) de registratiehouder is hoofdindiener van het dossier en een onafhankelijke onderzoeksinstelling, de beroepsgroepen en patiëntverenigingen zijn mede-indieners van het dossier;
- 4) het is mogelijk om de pakketvraag te beantwoorden op basis van de gegevens die met het voorgestelde onderzoek verzameld zullen worden;
- 5) de pakketvraag is te beantwoorden binnen de periode van voorwaardelijke toelating (zeven of veertien jaar).

Bij indiening van een aanvraag voor voorwaardelijke toelating moeten de indieners goed in het dossier onderbouwen hoe lang de noodzakelijke onderzoekduur is om de pakketvraag te kunnen beantwoorden. Afhankelijk van deze vooraf bepaalde benodigde onderzoekduur, komt een geneesmiddel in aanmerking voor vergoeding in stroom 1 (maximale duur van zeven jaar) of stroom 2 (maximaal veertien jaar).

Er kan na indiening niet meer gewisseld worden tussen deze stromen.

Het Zorginstituut stelt daarbij voor dat patiënten die gebruik willen maken van de vergoeding van het geneesmiddel vanuit het basispakket verplicht moeten deelnemen aan dit onderzoek. In het verleden is namelijk gebleken dat het onderzoek vertraging oploopt bij toegang tot het geneesmiddel zonder onderzoeksverplichting.

De minister voor Medische Zorg en Sport (verder te noemen: de minister) zal per geneesmiddel beslissen of het voorwaardelijk in het basispakket kan instromen. Indien het maximumbudget¹ voor de voorwaardelijke toelating is bereikt, komt een geneesmiddel in de wachtlijst te staan voor instroom in het traject voor voorwaardelijke toelating.

Na het selecteren van een kandidaat start VWS een prijsonderhandeling met de fabrikant met als einddoel tot een financieel arrangement te komen. Daarnaast werken de partijen (de registratiehouder, beroepsgroepen en patiëntenorganisaties) de voorwaarden met elkaar uit en leggen deze vast in een convenant dat door alle partijen ondertekend wordt.

Tijdens de voorwaardelijke toelating tot het basispakket organiseren de onderzoekers eens per jaar een bijeenkomst om de voortgang en relevante tussentijdse bevindingen van de onderzoeken te bespreken. Naar aanleiding van deze jaarlijkse monitoringsmomenten beoordeelt het Zorginstituut de voortgang op basis van de patiëntinclusie en haalbaarheid van het onderzoekstraject en informeert de minister over de voortgang. Als de instroom van geneesmiddelen langer dan zeven jaar duurt, worden ook tussentijdse beoordelingen uitgevoerd op basis van vooraf vastgelegde afspraken over intermediaire uitkomstmaten. Uiterlijk zes maanden voor afloop van de periode van voorwaardelijke toelating dient de registratiehouder een dossier in bij het Zorginstituut ter eindbeoordeling of het geneesmiddel in het basispakket kan instromen.

Impactanalyse

Voor de implementatie van het beleid voor voorwaardelijke toelating van weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals is personeel nodig om de aanvragen voor voorwaardelijke toelating in behandeling te kunnen nemen en daarna te begeleiden. De begroting is gebaseerd op de verwachting dat er twee tot drie aanvragen voor voorwaardelijke toelating per jaar worden ingediend.

Evaluatie

De minister kan de jaarlijkse monitoringsrapportages en de definitieve rapporten van het Zorginstituut met uitspraken over het wel of niet vergoeden benutten voor evaluatie. Het Zorginstituut adviseert de minister om de ervaringen met de procedure voor voorwaardelijke toelating iedere twee jaar te evalueren. De minister evalueert:

- of de procedure geschikt is voor de selectie van kandidaten voor voorwaardelijke toelating;
- en of de procedure passend is om de geformuleerde doelen te halen.

Afhankelijk van de uitkomsten van de verschillende evaluaties kan de procedure voor de voorwaardelijke toelating worden bijgesteld.

¹ Het beschikbare budget betreft voor 2019 € 24,2 miljoen, voor 2020 € 25,5 miljoen en voor 2021 e.v. € 26,8 miljoen.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister voor Medische Zorg en Sport de mogelijkheid om interventies die vanwege onvoldoende bewijs niet voldoen aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw)². In februari 2017 is in een Kamerbrief de herinrichting van de regeling voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket aangekondigd. Daarnaast is begin 2019 de subsidieregeling 'Veelbelovende Zorg Sneller bij de Patiënt' voor geneeskundige zorg (inclusief *Advanced Therapy Medicinal Products*), *off-label* toepassingen van in Nederland geregistreerde extra- en intramurale geneesmiddelen en hulpmiddelenzorg van start gegaan. De nieuw op te zetten voorwaardelijke toelating voor geneesmiddelen richt zich specifiek op weesgeneesmiddelen, geneesmiddelen die met voorwaarden tot de markt zijn toegelaten (de zogenaamde *conditionals*) en geneesmiddelen die onder exceptionele omstandigheden tot de markt zijn toegelaten (de zogenaamde *exceptionals*). Het gaat om gevallen waarin onvoldoende bewijs is om de pakketvraag te beantwoorden, terwijl er wel een marktregistratie is van de EMA. Omdat het vaak gaat om geneesmiddelen voor ernstige, (zeer) zeldzame aandoeningen waarvoor geen alternatieve behandeling bestaat, is het maatschappelijk gezien wenselijk dat patiënten onder bepaalde voorwaarden toch toegang krijgen tot dit soort geneesmiddelen. Daarom introduceert de minister een instrument waarmee ook deze geneesmiddelen onder strikte voorwaarden tijdelijk voor vergoeding in aanmerking kunnen komen.

Op 3 juli 2019 heeft de minister een brief aan het Zorginstituut gestuurd. In deze brief verzoekt de minister het Zorginstituut om een toets te doen op de uitvoerbaarheid van het nieuwe beleid voor de voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen langs de hoofdlijnen die hij in zijn brief beschrijft.

1.2 Hoofdlijnen voor nieuwe voorwaardelijke toelating geneesmiddelen

Doelstelling

De doelstelling van de nieuwe voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen is tweeledig. Allereerst zorgt de voorwaardelijke toelating voor een tijdelijke en gecontroleerde toegang (zowel in gebruik als financieel) tot het geneesmiddel voor alle patiënten die voor behandeling in aanmerking komen. Ten tweede worden de effectiviteit en de mogelijkheden tot bevordering van doelmatige inzet van het geneesmiddel verder onderzocht, zodat daarmee een uitspraak gedaan kan worden over de pakketwaardigheid van het betreffende geneesmiddel.

Afbakening

Hoewel bijna alle nieuwe geneesmiddelen tot het verzekerde pakket worden toegelaten, geldt voor specifieke type geneesmiddelen dat het in bepaalde gevallen moeilijk blijkt om de pakketwaardigheid aan te tonen. Het gaat dan met name om geneesmiddelen die zich richten op aandoeningen voor ernstige, zeldzame ziekten met een onvervulde behandelbehoefte. Ook gaat het vaak om (zeer) kleine patiëntenaantallen, een heterogene patiëntenpopulatie of een langzaam progressief ziekteverloop. In die gevallen kan de verzekerde toegang tot het middel voor de

² De grondslag hiervoor is artikel 2.1, vijfde lid, van het Besluit zorgverzekering.

patiënt in het geding zijn. Daarom is de nieuwe voorwaardelijke toelating specifiek afgebakend voor dit type geneesmiddelen. Het betreft weesgeneesmiddelen, geneesmiddelen die met voorwaarden tot de markt zijn toegelaten (de zogenaamde conditionals) en geneesmiddelen die onder exceptionele omstandigheden tot de markt zijn toegelaten (de zogenaamde exceptionals). Hierbij wordt de status gevolgd die het Europees Medicijnagentschap (EMA) aan geneesmiddelen geeft.

Indienen: Wanneer en wie?

Aanvragen voor voorwaardelijke toelating kunnen worden ingediend na een negatieve beoordeling door het Zorginstituut en na een negatieve duiding door zorgverzekeraars. De registratiehouder kan ook direct een verzoek voor deelname aan de voorwaardelijke toelating indienen, waarmee hij afziet van de reguliere pakketaanvraag en beoordeling door het Zorginstituut. De minister verzoekt het Zorginstituut om de registratiehouder in een vroeg stadium - bijvoorbeeld tijdens het wetenschappelijk advies voorafgaand aan een dossierindiening - te attenderen op de mogelijkheid van voorwaardelijke toelating. De registratiehouder van een geneesmiddel moet samen met onderzoeksinstellingen, behandelaren, beroepsgroepen en patiëntorganisaties een verzoek tot voorwaardelijke toelating indienen.

Selectiecriteria

De minister vraagt om minimaal de volgende selectiecriteria te hanteren:

- het geneesmiddel moet een weesgeneesmiddel, conditional of exceptional zijn. De veiligheid van deze middelen moet gewaarborgd zijn en het geneesmiddel moet op het moment van toegang tot de voorwaardelijke toelating nog altijd gericht zijn op een onvervulde behandelbehoefte voor de patiënt;
- met het onderzoeksvoorstel moet binnen een vooraf bepaalde onderzoeksperiode de pakketvraag beantwoord kunnen worden. Waar mogelijk dient ook de doelmatige inzet van het geneesmiddel te worden onderzocht.

De minister vraagt de volgende selectiecriteria in het beleid te laten vervallen, omdat deze een belemmering bleken te zijn voor opname van weesgeneesmiddelen tot de voorwaardelijke toelating:

- de eis van landelijke dekking met het onderzoek;
- de eis van verplichte deelname van tenminste één niet-UMC aan het onderzoek.

Flexibiliteit

De minister vraagt flexibiliteit op twee gebieden:

- 1) Onderzoeksduur. Er zijn twee stromen. Voor de eerste stroom geldt een maximale onderzoeksduur van zeven jaar en voor de tweede stroom geldt een maximale onderzoeksduur van veertien jaar. Wisselen tussen de stromen is niet mogelijk. Bij stroom twee moeten tussentijdse go/no go momenten op intermediaire uitkomstmaten worden opgenomen.
- 2) Onderzoeksmethoden, door aan te geven wat de ruimte is voor andere onderzoeksmethoden dan een gerandomiseerde gecontroleerde interventiestudie (RCT). Daarbij is het verzoek om de voorwaardelijke toelating zo in te richten dat de (tussen)uitkomsten van de werkzaamheden van het Zorginstituut voor het toekomstbestendig houden van het pakketbeheer specifiek voor geneesmiddelen hierin kunnen worden meegenomen.

Randvoorwaarden

De minister verzoekt de volgende randvoorwaarden te creëren:

- de behandeling met het betreffende geneesmiddel moet breed toegankelijk zijn voor alle patiënten die voor de specifieke interventie-indicatiecombinatie in aanmerking komen en niet alleen voor patiënten die meedoen aan het specifieke onderzoek. Brede toegankelijkheid is alleen wenselijk als dit de uitvoering van het (hoofd)onderzoek niet schaadt;
- alle betrokken partijen moeten zich vooraf in een convenant committeren aan de uitkomstmaten van het onderzoek, de exit-criteria, de start- en stopcriteria en meewerken aan uitstroom uit het basispakket in geval van een negatief besluit;
- de volgende financiële voorwaarden voor opname in de voorwaardelijke toelating zijn belangrijk:
 - 1) een verlaagde prijs; en
 - 2) openbaarmaking van de totale uitgaven per individueel geneesmiddel in de voorwaardelijke toelating;
- het is wenselijk dat de fabrikant en de betrokken onderzoeksinstituten zich committeren aan de ZonMw voorwaarden van *open access publications* en de *Fair Data principles* voor toegang tot de data die voortkomen uit het onderzoek dat tijdens de voorwaardelijke toelating wordt uitgevoerd.

Budget

Voor de nieuwe voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen is een budget structureel oplopend naar €26,8 miljoen per jaar beschikbaar.³ Als op termijn onvoldoende budget beschikbaar is, ontstaat er een wachtrij. Binnen deze wachtrij wordt niet geprioriteerd op basis van kwalitatieve criteria, maar stroomt een middel in op basis van *first come, first serve* zodra weer budget beschikbaar is.

1.3

Uitvoeringstoets

De minister verzoekt het Zorginstituut om de nieuwe voorwaardelijke toelating, zoals geschetst in het verzoek te beoordelen op gevolgen voor de uitvoering voor de periode van 2020 tot en met 2027. In het bijzonder vraagt hij aandacht te besteden aan de volgende aspecten:

- de uitvoerbaarheid;
- de uitvoeringsrisico's en bijbehorende beheersmaatregelen;
- de gevolgen van de taakuitvoering voor de organisatie van het Zorginstituut in financiële en personele zin;
- de doorlooptijden, inhoudelijke uitwerking en vormgeving van de procedure (inclusief uitstroom en tussentijdse uitstroom) met ruimte voor maatwerk;
- de uitwerking van de twee waarborgen voor de stroom met een maximale onderzoekduur van maximaal veertien jaar;
- de wijze waarop afspraken met alle betrokken partijen worden vastgelegd;
- de evaluatie van de nieuwe voorwaardelijke toelating voor geneesmiddelen;
- de afstemming en afbakening met de Subsidieregeling veelbelovende zorg;
- de toezeggingen die door de minister aan de Tweede Kamer zijn gedaan, te weten: het meenemen van de geleerde lessen van de voorwaardelijke toelating van het geneesmiddel Fampyra® en de randvoorwaarden die Kamerlid Rutte van de VVD heeft gesteld tijdens het Algemeen Overleg van 7 februari jl. voor veiligheid en de start en stopcriteria.

Leeswijzer

In de volgende hoofdstukken wordt de procedure beschreven. Deze beschrijving bevat grotendeels de kenmerken die de minister noemt in de brief van 3 juli 2019

³ Dit betreft het oorspronkelijke gereserveerde budget van € 20 miljoen plus indexatiegelden (oplopend naar € 6,8 miljoen). De beschikbare reeks betreft: 2019 € 24,2 miljoen, 2020 € 25,5 miljoen en 2021 e.v. € 26,8 miljoen.

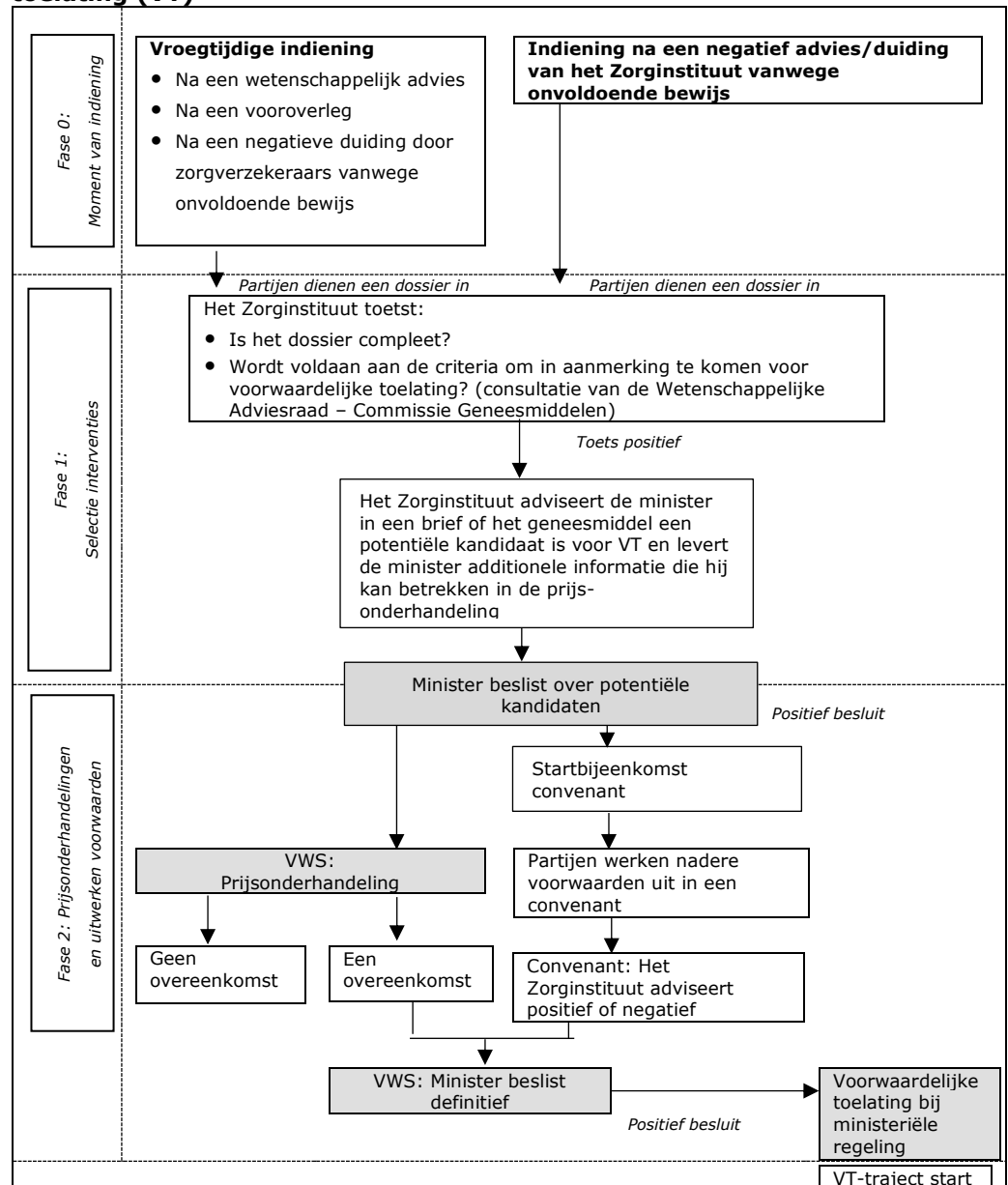
met het verzoek tot een uitvoeringstoets voor de voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen. Daarnaast bevat de beschrijving een verdere invulling van bepaalde onderdelen van onze kant. Hoofdstuk 2 schetst de procedure. In hoofdstuk 3 volgt een impactanalyse van de procedure. Tot slot gaan we in hoofdstuk 4 in op de evaluatie die op termijn volgt en een aantal aan de procedure verbonden risico's.

2 Procedure voorwaardelijke toelating geneesmiddelen

2.1 Procedure tot start traject voorwaardelijke toelating geneesmiddelen

Figuur 1 vat in grote lijnen de procedure samen tot aan de voorwaardelijke toelating van een geneesmiddel. In de daarop volgende paragrafen lichten we de verschillende fasen nader toe.

Figuur 1: Stroomschema procedure tot start traject voor voorwaardelijke toelating (VT)



2.1.1 **Afbakening**

Alleen de volgende geneesmiddelen komen in aanmerking voor het beleid voor voorwaardelijke toelating van weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals:

- geregistreerde geneesmiddelen voor de betreffende indicatie met een weesgeneesmiddelenstatus van de EMA;
- geregistreerde geneesmiddelen voor de betreffende indicatie die onder bepaalde voorwaarden door de EMA zijn toegelaten tot de markt (zogenoemde conditionals); en
- geregistreerde geneesmiddelen voor de betreffende indicatie die *under exceptional circumstances* door de EMA zijn toegelaten tot de markt (zogenoemde exceptionals).

Daarnaast moet bij alle de geneesmiddelen die in aanmerking willen komen voor voorwaardelijke toelating sprake zijn van een on vervulde behandelbehoefte, een zogenaamde *unmet medical need*. Hierin wordt de definitie van de EMA gevolgd.

2.1.2 **Fase 0: Moment van indiening**

Het moment van indiening van een dossier voor voorwaardelijke toelating kan variëren tussen:

- Scenario 1) vroegtijdige indiening voorafgaand aan een beoordeling door het Zorginstituut of na een negatieve duiding door zorgverzekeraars op basis van onvoldoende bewijs; of
- Scenario 2) indiening na een negatief advies of standpunt van het Zorginstituut vanwege onvoldoende bewijs.

Scenario 1) Vroegtijdige indiening

Het Zorginstituut ziet twee momenten om de registratiehouder te informeren over de mogelijkheid van vroegtijdige indiening, namelijk:

a. Tijdens het wetenschappelijk advies.

In een wetenschappelijk advies kan het Zorginstituut eventueel advies geven over de vergelijkende behandeling, de klinische belangrijke uitkomstmaten, de benodigde onderzoeksduur en subgroepen (PICOT⁴). Dit draagt bij aan de optimale samenstelling van een vergoedingsdossier, wat vertragingen in de latere procedure zoveel mogelijk voorkomt (bijvoorbeeld vanwege het ontbreken van essentiële gegevens). Aan een wetenschappelijk advies kunnen geen rechten worden ontleend. Het Zorginstituut adviseert volgens de geldende stand van de wetenschap en praktijk en in overeenstemming met de geldende richtlijnen. Het Zorginstituut kan dus niet vooruitlopen op het uiteindelijke oordeel, maar kan wel iedere registratiehouder van een door de EMA aangewezen weesgeneesmiddel, conditional of exceptional wijzen op de mogelijkheid om een aanvraag voor voorwaardelijke toelating in te dienen zodra de definitieve EPAR gepubliceerd is. De indiener ziet daarmee af van een reguliere beoordeling van het Zorginstituut.

b. Tijdens het vooroverleg.

De registratiehouder kan een proefdossier samenstellen en indienen bij het Zorginstituut zodra hij de positieve opinie van de CHMP⁵ binnen heeft. Het vooroverleg is bedoeld om tot een zo compleet mogelijk vergoedingsdossier te komen. Op basis van de claim van de registratiehouder adviseert het Zorginstituut welke gegevens in het dossier moeten worden opgenomen. In het vooroverleg wijst het Zorginstituut de aanvrager op aandachtspunten als de onderlinge vervangbaarheid, therapeutische waarde en kosteneffectiviteit van het

⁴ PICO(t) staat voor Population (patiëntenpopulatie), Intervention, Comparason (vergelijkende behandeling), Outcome en time (onderzoeksduur).

⁵ Dit is een commissie van de EMA: Committee for Medicinal Products for Human use.

geneesmiddel. Ook signaleert het Zorginstituut mogelijke valkuilen. Nieuw is dat het Zorginstituut iedere registratiehouder van een door de EMA aangewezen weesgeneesmiddel, conditional of exceptional zal wijzen op de mogelijkheid om de aanvraag voor voorwaardelijke toelating vroegtijdig in te dienen, namelijk zodra de definitieve EPAR gepubliceerd is. De indiener ziet daarmee af van een reguliere beoordeling door het Zorginstituut.

Het kan ook voorkomen dat zorgverzekeraars vanwege onvoldoende bewijs een negatieve duiding uitbrengen over een door de EMA aangewezen weesgeneesmiddel, conditional of exceptional. Registratiehouders hebben dan de mogelijkheid om vroegtijdig een aanvraag voor voorwaardelijke toelating bij het Zorginstituut in te dienen.

Bij scenario 1 beslist de registratiehouder zelf of hij het reguliere beoordelingstraject wil doorlopen of van de vroegtijdige indiening gebruik wil maken. De keuze voor vroegtijdig indienen biedt geen garantie dat het geneesmiddel ook daadwerkelijk voorwaardelijk in het basispakket instroomt.

Scenario 2) Indiening na een negatief advies of standpunt van het Zorginstituut vanwege onvoldoende bewijs

Bij ieder negatief advies of negatief standpunt van het Zorginstituut vanwege onvoldoende bewijs voor het beantwoorden van de pakketvraag, zal het Zorginstituut de registratiehouder wijzen op de mogelijkheid om een aanvraag voor voorwaardelijke toelating in te dienen.

De termijn voor indiening van een dossier na een negatief advies of negatief standpunt van het Zorginstituut moet in alle gevallen zo kort mogelijk zijn en is maximaal zes maanden. Dit om te voorkomen dat het geconstateerde gebrek aan bewijs als gevolg van nieuwe ontwikkelingen niet meer actueel is.

2.1.3 Fase 1: Selectie interventies

Fase 1 gaat in op het moment dat het dossier is ingediend bij het Zorginstituut.⁶ In deze fase beoordeelt het Zorginstituut aan de hand van het ingediende dossier of het geneesmiddel geschikt is voor voorwaardelijke toelating. Deze paragraaf behandelt eerst de criteria waaraan een geneesmiddel moet voldoen om te worden geselecteerd als potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating. Als de indiening hier niet aan voldoet, is het geneesmiddel niet geschikt voor voorwaardelijke toelating. Het kan dan dus niet onder het beleid voor voorwaardelijke toelating vallen. De selectieprocedure van het Zorginstituut, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad-Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG), kent vijf criteria. Deze worden hieronder toegelicht.

2.1.3.1 Criteria

Er zijn vijf criteria waarop het Zorginstituut toetst of een geneesmiddel geschikt is om in aanmerking te komen voor voorwaardelijke toelating:

- 1 Het betreft een geneesmiddel dat geregistreerd is door de EMA en de status heeft van weesgeneesmiddel, conditional of exceptional voor de benoemde indicatie in het dossier voor voorwaardelijke toelating.
- 2 Er is sprake van een *unmet medical need* (onvervulde behandelbehoefte) volgens de definitie van de EMA.
- 3 De registratiehouder is hoofdindiener van het dossier. Mede-indieners van het dossier voor voorwaardelijke toelating zijn een onafhankelijke

⁶ Let op: het dossier dient bij de indiening compleet te zijn. Incomplete dossiers worden niet in behandeling genomen. Het Zorginstituut zal niet zelf in ontbrekende gegevens gaan voorzien. De compleetheid van het dossier wordt beoordeeld op basis van de dossiereisen zoals deze staan vermeld in Bijlage 1.

- onderzoeksinstelling, behandelaren en patiëntenverenigingen.
- 4 Het is mogelijk om de pakketvraag te beantwoorden op basis van de gegevens die met het voorgestelde onderzoek verzameld zullen worden.
 - 5 De pakketvraag is te beantwoorden binnen de periode van voorwaardelijke toelating (maximaal zeven of veertien jaar).

Als het antwoord op een van de bovenstaande vragen 'nee' is, komt het geneesmiddel niet in aanmerking voor voorwaardelijke toelating.

Hieronder volgt een nadere toelichting op de criteria 2, 3, 4 en 5.

Toelichting onvervulde behandelbehoefte

Het beleid is bedoeld voor door de EMA geregistreerde weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals bij aandoeningen met een onvervulde behandelbehoefte. De EMA definieert een onvervulde behandelbehoefte (*unmet medical need*) als⁷ een aandoening waarvoor geen bevredigende methode van diagnose, preventie of behandeling bestaat. Waar al wel een behandeling bestaat, moet de nieuwe behandeling een groot therapeutisch voordeel opleveren voor aangedane patiënten. Het kan echter voorkomen dat er alternatieven beschikbaar zijn gekomen in de tijd tussen de markttoelating door de EMA, de beoordeling door het Zorginstituut/zorgverzekeraars en de indiening van een dossier voor voorwaardelijke toelating. Die alternatieven kunnen dan tot een ander oordeel over de onvervulde behandelbehoefte leiden. Daarom zal het Zorginstituut bij het selecteren van de geneesmiddelen in ieder geval nagaan of een alternatieve behandeling voor deze aandoening op de markt is verschenen die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Als dat niet het geval is, is volgens het Zorginstituut op het moment van indiening van een geneesmiddel voor de voorwaardelijke toelating nog steeds sprake van een onvervulde behandelbehoefte bij de indicatie waarvoor het geneesmiddel geregistreerd is.

Toelichting samenstelling indieners van een dossier voor voorwaardelijke toelating

De registratiehouder dient het dossier voor voorwaardelijke toelating samen met een onafhankelijke onderzoeksinstelling, de beroepsgroep en patiëntenverenigingen in bij het Zorginstituut. Het is van belang dat in ieder geval de registratiehouder de indienende partij is, omdat VWS in een later stadium met de registratiehouder zal gaan onderhandelen over een verlaagde prijs gedurende de periode dat het geneesmiddel voorwaardelijk in het basispakket is opgenomen. Daarnaast is het belangrijk dat een onafhankelijke onderzoeksinstelling (expertisecentrum), de beroepsgroep en patiëntenverenigingen mede-indieners zijn van het dossier. De onafhankelijke onderzoeksinstelling zal verantwoordelijk zijn voor de uitvoering van het onderzoek. De beroepsgroep is primair, in samenwerking met de patiëntenvereniging en de registratiehouder, verantwoordelijk voor het formuleren van de cruciale uitkomstmaten en afspraken over gepast gebruik. De registratiehouder moet deze in zijn onderzoeksvoorstel verwerken. Als een van de partijen ervoor kiest om geen mede-indiener van het dossier te zijn, komt de interventie niet in aanmerking voor voorwaardelijke toelating. Mogelijk is er dan geen of onvoldoende urgentie, of is het geneesmiddel niet veelbelovend genoeg.

Toelichting onderzoeksvoorstel

Het onderzoek behoort aan een aantal eisen te voldoen. De vereiste onderdelen van het onderzoeksvoorstel staan vermeld in bijlage 1. Het is van belang om er rekening mee te houden dat aan het einde van het traject voor voorwaardelijke toelating tevens een budgetimpact analyse aangeleverd moet worden en mogelijk ook een

⁷ Artikel 4, tweede lid, van Verordening (EG) nr. 507/2006

farmaco-economische analyse. Het Zorginstituut neemt geen onvolledig ingediende dossiers in behandeling.

2.1.3.2 Passend onderzoek

Het doel van het beleid voor voorwaardelijke toelating is om de pakketvraag te kunnen beantwoorden voor weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals met een onvervulde behandelbehoefte. Het Zorginstituut kijkt naar de opgestelde PICOt, welke bijzondere kenmerken er zijn en welk onderzoek daarbij passend is. Dit is maatwerk. Een hulpmiddel bij dit maatwerk is de passend-onderzoeksvragenlijst⁸ van het Zorginstituut. Aan de hand van een vragenlijst (zie de bijlage in het rapport Stand van de Wetenschap en Praktijk (2015)⁹) achterhaalt het Zorginstituut welke onderzoekenmerken nodig en haalbaar (oftewel passend) zijn voor het beoordelen van de effectiviteit van het geneesmiddel. Hierbij betreft het Zorginstituut de bijbehorende patiëntenpopulatie, de interventie, de behandeling waarmee wordt vergeleken, de relevante uitkomstmaten en de onderzoeksduur (PICOt). Het Zorginstituut evalueert met deze vragenlijst of randomiseren, blinderen en een controlegroep nodig en mogelijk zijn.

De geneesmiddelen waarop het beleid zich richt hebben vaak bijzondere kenmerken. Daardoor zijn randomiseren en blinderen soms lastig. Het kan bijvoorbeeld onethisch zijn om patiënten met een placebo te behandelen. Ook kan het voorkomen dat er geen goede voorspellers zijn voor de uitkomsten van de behandeling en kunnen de daadwerkelijke resultaten pas in de verre toekomst gemeten worden.

Het Zorginstituut neemt dan andere onderzoeksmethoden in ogenschouw. Hieronder drie voorbeelden:

- Het kan bijvoorbeeld mogelijk zijn om een ongeblindeerd onderzoek op te zetten. Dit is met name een optie wanneer naar verwachting de uitkomstmaten niet beïnvloed kunnen worden door deze onderzoeksopzet (bijvoorbeeld bij het meten van sterfte). Ook kan mogelijk een studieopzet worden toegepast zonder controlegroep (zoals een enkelarmige studie). De resultaten kunnen dan mogelijk worden vergeleken met een historische controlegroep die vergelijkbaar is met de groep van behandelde patiënten.
- Een andere optie kan zijn om met een bestaand register het natuurlijk beloop van de ziekte in kaart te brengen en de resultaten van de behandelde patiënten hiermee te vergelijken.
- Voor aandoeningen met een kleine, heterogene patiëntengroep waarbij klinisch relevante uitkomstmaten moeilijk te meten zijn, is op kortere termijn misschien een getrapte aanpak mogelijk. Dit kan bijvoorbeeld een optie zijn als alleen voor een deel van de patiënten een effect wordt verwacht, waarbij nog onduidelijk is om welke patiënten dit gaat. Door de opzet van een goed register en het toepassen van start- en stopcriteria, kan met een getrapte aanpak mogelijk een subgroep worden afgebakend waarvoor de pakketvraag beantwoord kan worden. Het is belangrijk om bij deze opzet vooraf duidelijke afspraken te maken over de relevante waarden voor de uitkomstmaten waarbij doorbehandeld mag worden.

Het Zorginstituut beoordeelt dus per geneesmiddel of de resultaten die uit de onderzoeksopzet zullen volgen van voldoende kwaliteit zijn om aan het einde van het traject van voorwaardelijke toelating te kunnen bepalen of er sprake is van een interventie conform de stand van de wetenschap en praktijk.

⁸ Zorginstituut Nederland. Passend onderzoeksvragenlijst. 2013

⁹ Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. 2015

Het Zorginstituut ziet dat de dossiers voor aanvraag van vergoeding uit het basispakket zich op dit moment steeds meer ontwikkelen naar maatwerk. Het Zorginstituut zal in een intern project onderzoeken hoe de huidige technologische en wetenschappelijke ontwikkelingen in het pakketbeheer geïntegreerd kunnen worden. De resultaten van dit project zullen op een later moment geïntegreerd worden in de voorwaardelijke toelating.

2.1.3.3 Lopend onderzoek

Bij conditionals, maar ook bij sommige weesgeneesmiddelen en exceptionals, verplicht de EMA de registratiehouder om aanvullend onderzoek te doen bij markttoelating van het geneesmiddel. Daardoor kunnen al (internationale) onderzoeken lopen die de pakketvraag kunnen beantwoorden. Als dit het geval is en de studieresultaten naar de Nederlandse situatie te extrapoleren zijn, geldt het onderzoek afdoende als om aan de onderzoekvoorwaarden te voldoen. Nederlandse patiënten kunnen dan – als het mogelijk is – in dit lopende (internationale) onderzoek worden geïnccludeerd.

2.1.3.4 Brede toegang tot onderzoek en het geneesmiddel

Het Zorginstituut stelt voor dat er een onderzoekverplichting komt voor patiënten die gebruik willen maken van de vergoeding van het geneesmiddel vanuit het basispakket. In het verleden is namelijk gebleken dat het onderzoek vertraging oploopt bij toegang tot het geneesmiddel zonder onderzoekverplichting. Dit betekent dan dus ook dat als een patiënt geïnccludeerd kan worden in het onderzoek, maar afziet van deelname, deze niet voor vergoeding van het geneesmiddel in aanmerking komt. Ook als een patiënt vroegtijdig stopt met het onderzoek, komt die persoon niet langer in aanmerking voor vergoeding van het geneesmiddel. Het kan voorkomen dat patiënten na verloop van tijd niet meer aan het (internationale) hoofdonderzoek kunnen deelnemen, omdat het benodigd aantal patiënten voor inclusie is bereikt. Om te zorgen dat het geneesmiddel gedurende de gehele duur van het voorwaardelijke toelatingstraject breed toegankelijk blijft, vereist het Zorginstituut dat er minimaal een ondersteunend registeronderzoek wordt opgezet als nevenonderzoek. Het registeronderzoek kan apart worden opgezet, of kan aansluiten bij een onafhankelijk (internationaal) register. Daarbij is het van belang dat de beroepsgroep of expertisecentra data gaan verzamelen voor de volgende doelen:

- het verkrijgen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de behandeling in de praktijk. Bijvoorbeeld voor het formuleren van start- en stopcriteria, het optimaliseren van de dosering en het identificeren van subgroepen waarbij er een meerwaarde is;
- het evalueren van het gebruik van het geneesmiddel in de (Nederlandse) praktijk.

Door na een volgelopen onderzoek minimaal opname in registers te verplichten wordt de toegankelijkheid geborgd. Ook bevordert het voor de toekomst de doelmatige inzet van het geneesmiddel en kunnen we de eventuele toekomstige risico's voor de basisverzekering beter beheersen.

2.1.3.5 Gepast gebruik

Het is van belang om weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals die voor de voorwaardelijke toelating in aanmerking komen op verantwoorde wijze voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket. Daarom vindt het Zorginstituut het noodzakelijk dat in het onderzoeksvoorstel wordt vastgelegd hoe gepast gebruik wordt bevorderd. Vanuit het weesgeneesmiddelenarrangement kennen we drie instrumenten voor de gepaste inzet van geneesmiddelen, namelijk: er is een indicatiecommissie, er zijn start- en stopcriteria en de uitkomsten van de behandeling worden vastgelegd in een register. Het onderzoeksvoorstel moet

duidelijk weergeven hoe deze instrumenten worden toegepast en op welke manier verantwoording plaatsvindt.

Met deze werkwijze is het mogelijk om nadere subgroepen te identificeren die baat hebben bij het geneesmiddel, of om de noodzakelijke behandelduur of dosering te evalueren voor de optimale inzet van het middel (gepast gebruik).

De partijen - waaronder in ieder geval de beroepsgroep en patiëntenvereniging - bepalen voorafgaand aan de indiening in welke vorm een register van waarde is. Dit is maatwerk en partijen leggen dit vast in het onderzoeksvoorstel. Het Zorginstituut vindt het in ieder geval belangrijk dat een register ziektespecifiek, onafhankelijk, bij voorkeur Europees en zo eenvoudig mogelijk is opgezet en dat een onafhankelijke onderzoeksinstelling toegang heeft tot de onbewerkte data (geanonimiseerd). Zeker in geval van (ultra)weesgeneesmiddelen met hoge kosten, in combinatie met een grote onzekerheid over effectiviteit, is het nodig om op Europees niveau data te verzamelen. Op die manier is het effect van de behandeling beter in kaart te brengen. Dit is ook voor conditionals en exceptionals van meerwaarde. Medisch-specialisten zijn verantwoordelijk voor het invoeren van de gegevens in het register. Patiënten zijn verantwoordelijk om mee te werken aan het verkrijgen van de benodigde gegevens (door deelname aan metingen en het invullen van vragenlijsten).

2.1.3.6

Toelichting onderzoeksduur

De looptijd van het voorwaardelijke toelatingstraject moet zo kort mogelijk te zijn.¹⁰ Bij indiening van een aanvraag voor voorwaardelijke toelating moeten de indieners goed onderbouwen hoe lang de noodzakelijke onderzoeksduur is om de pakketvraag te kunnen beantwoorden. Afhankelijk van deze vooraf bepaalde noodzakelijke onderzoeksduur komt een geneesmiddel in aanmerking voor stroom 1 of stroom 2. Daarna kan niet meer tussen deze stromen geswitcht worden.

Stroom 1: geneesmiddelen waarvan de pakketvraag naar verwachting binnen zeven jaar beantwoord kan worden, komen in aanmerking voor stroom 1. Na afloop van de vooraf vastgestelde noodzakelijke onderzoeksduur (inclusief de beoordeling van het Zorginstituut) eindigt de voorwaardelijke toelating en volgt een pakketbeslissing door het Zorginstituut:

- 1) het middel gaat uit het traject van voorwaardelijke toelating en wordt definitief opgenomen in het basispakket;
- 2) het middel gaat uit het traject van voorwaardelijke toelating en komt niet in het basispakket.

De minister heeft gevraagd of het wenselijk is om de mogelijkheid te creëren voor een eenmalige verlenging. Het Zorginstituut is van mening dat het niet wenselijk is bij voorbaat uitzonderingsposities te creëren.

Een half jaar vóór het eind van de vooraf bepaalde noodzakelijke onderzoeksduur, biedt de registratiehouder een vergoedingsdossier aan het Zorginstituut aan. Het Zorginstituut beoordeelt het dossier en geeft vervolgens een definitief pakketadvies of een definitieve duiding.

Stroom 2: bij bijvoorbeeld ziekten met een langzaam progressief verloop zal het aantonen van een klinisch relevant effect op harde uitkomstmaten meer tijd kosten. Dit kan de beantwoording van de pakketvraag vertragen. Om ook deze geneesmiddelen een kans te geven zich te bewijzen en een traject van voorwaardelijke toelating te doorlopen, adviseert het Zorginstituut om het traject

¹⁰ De periode van voorwaardelijke toelating loopt vanaf start onderzoek (oftewel, omvat de inclusieperiode, de behandeling, follow-up en analyses) tot en met de 6 maanden die het Zorginstituut nodig heeft om het advies over de therapeutische waarde of het standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' te schrijven. Intentieverklaringen deelnemende centra, oordeel METC, beoordeling sponsor- of consortiumovereenkomst, enz. dienen afgerond te zijn vóór de start van het traject van voorwaardelijke toelating.

onder uitzonderlijke omstandigheden en onder strikte voorwaarden langer dan zeven jaar te laten duren. Uiteraard blijft het streven dat de looptijd zo kort mogelijk is. Daarom moet in de betreffende aanvraag voor voorwaardelijke toelating goed onderbouwd worden waarom een onderzoeksduur langer dan zeven jaar noodzakelijk is, en hoe waarschijnlijk het is dat een traject van voorwaardelijke toelating met een langere doorlooptijd wel leidt tot beantwoording van de pakketvraag. Om het onderzoek uitvoerbaar te houden is de maximale duur van het onderzoek gesteld op veertien jaar. Het is onwenselijk dat een situatie ontstaat waarin ook na de vooraf vastgestelde noodzakelijke onderzoeksduur geen duidelijkheid bestaat over de effectiviteit van het geneesmiddel. Om dit zoveel mogelijk uit te sluiten worden – naast de jaarlijkse monitoring – vooraf vaste go/no go-momenten afgesproken voor geneesmiddelen die instromen in stroom 2 van de voorwaardelijke toelating. Tijdens deze momenten zal het Zorginstituut het geneesmiddel evalueren op basis van door de beroepsgroep vooraf vastgelegde intermediaire uitkomstmaten. De uitkomst van deze tussentijdse beoordeling kan zijn dat:

- 1) het traject van voorwaardelijke toelating wordt voortgezet (*go*); of
- 2) dat het geneesmiddel uit het traject voor voorwaardelijke toelating stroomt en niet in het basispakket komt (*no go*).

Het aantal *go/no go*-momenten en de tijd tussen de verschillende vooraf vastgestelde *go/no go*-momenten zijn afhankelijk van de PICOt en de vooraf vastgelegde intermediaire uitkomstmaten. Ook dit is maatwerk. Als het traject van voorwaardelijke toelating na elk *go/no go*-moment is voortgezet, eindigt de voorwaardelijke toelating in stroom 2 na de vooraf afgesproken noodzakelijke onderzoeksduur. Daarna volgt een pakketbeslissing volgt van het Zorginstituut, met als mogelijke uitkomst:

- 1) het middel gaat uit de het traject van voorwaardelijke toelating en komt in het pakket;
- 2) het middel gaat uit het traject van voorwaardelijke toelating en komt niet in het pakket.

Ook hier geldt dat het Zorginstituut niet bij voorbaat de mogelijkheid voor een eenmalige verlenging wil creëren, ook omdat er al afspraken zijn over go/no go momenten.

Een half jaar vóór het eind van de vooraf bepaalde noodzakelijke doorlooptijd biedt de registratiehouder een vergoedingsdossier aan het Zorginstituut aan, dat vervolgens een definitief pakketadvies of definitieve duiding geeft.

Het Zorginstituut monitort bij beide stromen jaarlijks de voortgang van het onderzoek (zie paragraaf 2.2.1).

2.1.3.7

Selectieprocedure

Voorafgaand aan het indienen van een onderzoeksvoorstel kunnen de indienende partijen in overleg met het Zorginstituut tijdens een bijeenkomst de aspecten bespreken die relevant zijn voor het betreffende geneesmiddel. Mogelijke aspecten zijn:

- het formuleren van de PICOt (hierbij zal de nadruk liggen op de patiëntenpopulatie, de (intermediaire) uitkomstmaten en de noodzakelijke onderzoeksduur);
- klinische relevantie van het effect
- subgroepen;
- start- en stopcriteria;
- aanwezigheid expertisecentrum;
- indicatiecommissie;
- beschikbaarheid van (inter)nationale registers

Een groot deel van deze aspecten vormt de basis voor de onderzoeksvoorstellen die partijen bij het Zorginstituut indienen. De partijen zijn verantwoordelijk voor het vastleggen van deze relevante aspecten in een verslag van de bijeenkomst. Na de bijeenkomst kan de registratiehouder een dossier voor voorwaardelijke toelating indienen bij het Zorginstituut. Op basis van dit dossier beoordeelt het Zorginstituut of het geneesmiddel in aanmerking komt voor de voorwaardelijke toelating. Het Zorginstituut legt het dossier inclusief de afwegingen van het Zorginstituut voor aan de Wetenschappelijke Adviesraad-Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG). In de vergadering van de WAR-CG wordt het onderzoeksvoorstel besproken in het licht van de PICot en de vragenlijst 'passend bewijs'. Daarna ontvangen de indieners schriftelijk het conceptadvies van het Zorginstituut over het onderzoeksvoorstel (met eventueel de verschillende *go/no go*-momenten). Als het nodig is krijgen de indieners de kans om het onderzoeksvoorstel aan te passen en een aangepast onderzoeksvoorstel opnieuw in te dienen bij het Zorginstituut. Dan volgt een tweede bespreking in de WAR-CG, waarna een definitief advies van het Zorginstituut over het onderzoeksvoorstel volgt. Alleen dossiers waarvan het onderzoeksvoorstel door de Zorginstituut als minstens voldoende is beoordeeld komen verder in de procedure.

Bij een 'ja' op alle selectiecriteria zal het Zorginstituut de minister per brief adviseren dat het geneesmiddel een potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating is. Dit advies beperkt zich gewoonlijk tot één geneesmiddel. Bij de vroege indieningsprocedure duurt het ongeveer zes maanden voor een advies is opgesteld. Bij een door het Zorginstituut negatief beoordeeld dossier vanwege onvoldoende bewijs verwacht het Zorginstituut de minister binnen vier maanden na ontvangst te kunnen adviseren. In dat geval hoeft namelijk niet nader bekeken te worden wat de therapeutische waarde is (extramurale geneesmiddelen) en of het geneesmiddel aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet (intramurale geneesmiddelen). Dit onderzoek heeft dan al plaatsgevonden bij het negatieve advies of de negatieve duiding.

Het is mogelijk dat na een bepaalde periode het maximale budget voor de voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen is bereikt. Geneesmiddelen die dan nog in aanmerking komen voor voorwaardelijke toelating komen in een 'wachtrij' te staan.

2.1.4 Fase 2: Prijsonderhandelingen en uitwerken convenant

Fase 2 gaat in op het moment dat de minister het Zorginstituut heeft geïnformeerd dat een geneesmiddel een potentiële kandidaat is voor voorwaardelijke toelating. VWS start dan prijsonderhandelingen met de registratiehouder om tot een financieel arrangement te komen. De partijen (registratiehouder, de beroepsgroepen en patiëntenorganisaties) werken de nadere voorwaarden met elkaar uit en leggen deze vast in een convenant die door alle partijen ondertekend wordt. Het ministerie van VWS en het Zorginstituut zijn geen partij bij het convenant.

2.1.4.1 Prijsonderhandelingen

Er komen steeds meer geneesmiddelen op de markt die op het moment van registratieverlening met relatief minder bewijs zijn toegelaten. Het idee achter deze vervroegde markttoelating is dat het gebruik in de praktijk kan helpen bij het sneller bedienen van een patiëntencategorie die het geneesmiddel heel hard nodig heeft. Ook kan het helpen om de verdere uitontwikkeling van het geneesmiddel te versnellen. Het dilemma hierbij is dat uitontwikkeling van geneesmiddelen op deze manier vaker dan voorheen uit publieke middelen wordt gefinancierd, terwijl normaal gesproken de registratiehouder de kosten van de toepassing van het middel betaalt gedurende de onderzoeksfase. Dit zijn redenen om voor dergelijke

registraties iets aan de instapvergoedingsprijs te doen, te weten: geen volwassen prijs voor een onvolwassen product. Vanwege de bijzondere status van de aanstaande handelsvergunning moet het voor toekomstige registratiehouders duidelijk zijn dat voorafgaand aan de voorwaardelijke toelating een prijsonderhandeling zal plaatsvinden. Verder blijven de kosten anders dan de kosten voor het geneesmiddel (bijvoorbeeld de kosten van het onderzoek voor voorwaardelijke toelating) voor de registratiehouder.

N.B. Alleen als VWS en de registratiehouder het samen eens worden over een prijs, komt het geneesmiddel in aanmerking voor voorwaardelijke toelating. Een andere randvoorwaarde voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket is dat de totale daadwerkelijk betaalde prijs per individueel geneesmiddel openbaar wordt gemaakt.

Om VWS handvatten te bieden voor prijsonderhandelingen zal het Zorginstituut VWS voorzien van de volgende informatie :

- 1 Een kwalitatieve beschrijving van de grootte van de evidence gap: wat is de geclaimde impact van het geneesmiddel op morbiditeit, mortaliteit en de kwaliteit van leven voor de patiënt en wat zijn de tot nu toe bekende gunstige en ongunstige effecten?
- 2 In hoeverre wordt aan de onvervulde behandelbehoefte tegemoet gekomen als de geclaimde impact van het geneesmiddel wordt waargemaakt (bijvoorbeeld symptoomverlichting vs. genezen)?
- 3 De bij het onderzoek betrokken partijen, waaronder de registratiehouder, beroepsgroep, patiëntenorganisaties en expertisecentra in binnen- en buitenland.
- 4 Inzage in internationale patiëntendata aan de onafhankelijke onderzoeksinstelling.
- 5 De ernst van de aandoening: in een beschrijving én uitgedrukt in een ziektelastgetal (een getal tussen 0 en 1, waarbij 0=geen ernstige ziekte en 1=zeer ernstige ziekte/dood).

Toelichting internationale patiëntdata

Het Zorginstituut rapporteert aan de minister of de registratiehouder inzage geeft in internationale patiëntendata aan de onafhankelijke onderzoeksinstelling. Toegang tot deze data kan uiteraard alleen worden verleend als de registratiehouder toegang heeft of krijgt tot deze data. Deze internationale patiëntendata kunnen mogelijk helpen om de pakketvraag met meer zekerheid te beantwoorden. Het is daarom een pre als de registratiehouder deze data beschikbaar stelt.

2.1.4.2

Uitwerken convenant

Het is belangrijk om afspraken vast te leggen vóór de start van het traject van voorwaardelijke toelating. Dit om te voorkomen dat bij het stoppen van het traject van voorwaardelijke toelating een verschil van mening ontstaat, bijvoorbeeld tussen patiënten en onderzoekers. In verband hiermee moet het convenant ten minste de volgende onderdelen bevatten:

- 1) de belangrijkste punten uit het onderzoeksvoorstel (en voor stroom 2-trajecten ook de intermediaire uitkomstmaten);
- 2) publicaties die uit het project voortkomen dienen direct en vrij toegankelijk te zijn via *open access*;
- 3) databestanden die uit het project voortkomen voldoen aan de principes van FAIR data;
- 4) afspraken over patiëntenvoorlichting, waarbij patiënten worden geïnformeerd dat de behandeling met het betreffende geneesmiddel een tijdelijke vergoeding in onderzoeksverband betreft, met weliswaar brede patiënttoegang tijdens het onderzoek;
- 5) de exit-strategie;

- 6) het de-implementatieplan;
- 7) bijlagen: het onderzoeksvoorstel en het verslag van de bijeenkomst bij het Zorginstituut over de voor het betreffende geneesmiddel relevante aspecten.

Toelichting open access publicaties en FAIR Data principles

De resultaten van projecten waarbij geneesmiddelen met publiek geld worden gefinancierd dienen publiekelijk beschikbaar te zijn. Daarom krijgen indieners van een aanvraag voor voorwaardelijke toelating de verplichting om ervoor te zorgen dat publicaties die uit het project voortkomen direct en vrij toegankelijk zijn via een *open access*. Ook zijn ze verplicht om databestanden die uit het project voortkomen beschikbaar te stellen volgens de principes van FAIR data.

Startbijeenkomst convenant

De registratiehouder, beroepsgroepen en patiëntenorganisaties zijn verantwoordelijk voor het slagen van een traject van voorwaardelijke toelating. Zij zullen daarom zelf de voorwaarden moeten uitwerken en zorgdragen voor het bereiken van consensus. Het Zorginstituut kan in deze fase wel behulpzaam zijn, bijvoorbeeld door partijen te adviseren. Het Zorginstituut wil daarom een bijeenkomst met alle indienende partijen organiseren. Afhankelijk van het onderwerp kunnen in deze fase zo nodig ook andere partijen worden betrokken. Verder maakt het Zorginstituut een inschatting of het conceptconvenant voldoende waarborgen biedt voor een passende uitvoering en beëindiging van het traject van voorwaardelijke toelating. Als een aanvulling op of wijziging van het convenant nodig is, zal het Zorginstituut met de indienende partijen overleggen.

Bij voorkeur duurt fase 2 maximaal zes maanden (met uitzondering van de prijsonderhandelingen). Het is volgens het Zorginstituut niet zinvol om een langere periode toe te staan. Als partijen binnen zes maanden niet tot overeenstemming kunnen komen, is er mogelijk niet genoeg urgentie, is er geen eensgezindheid of is het geneesmiddel niet veelbelovend genoeg. Bovendien staat de medische ontwikkeling niet stil, waarmee de kans toeneemt dat het onderzoeksvoorstel uiteindelijk achterhaald is.

Een ander aspect van fase 2 is dat in die periode de aanvraag aan de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) kan worden ingediend.

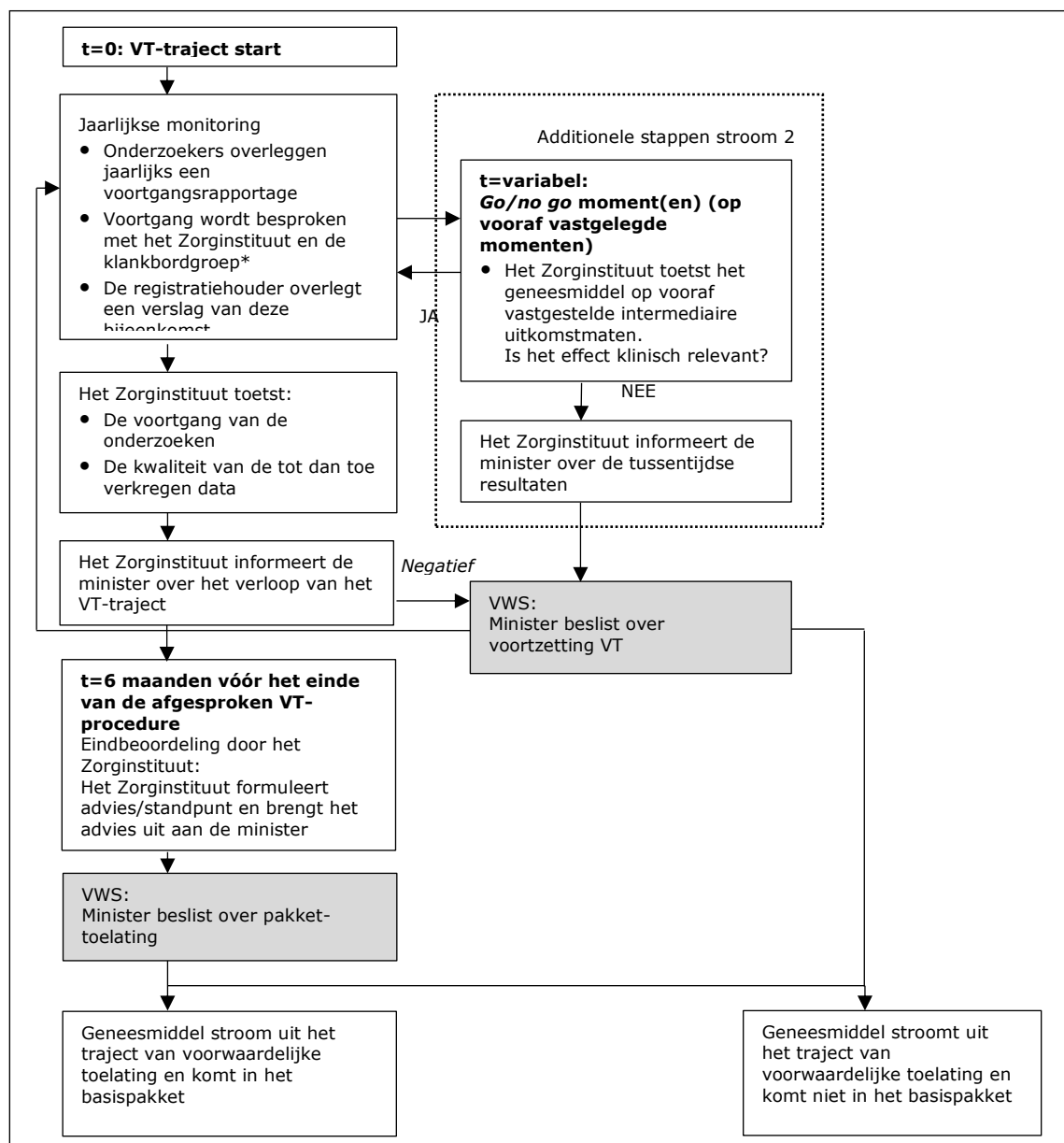
Zodra partijen het convenant hebben ondertekend, biedt het Zorginstituut dit aan de minister aan, met het advies om op basis van de afspraken in het convenant wel of niet een traject van voorwaardelijke toelating te starten.

2.2

Procedure tijdens voorwaardelijke toelating

Figuur 2 vat de procedure tijdens voorwaardelijke toelating van een geneesmiddel in grote lijnen samen. In de paragrafen daarna staan de verschillende stappen in het traject van voorwaardelijke toelating nader toegelicht.

Figuur 2: Stroomschema procedure gedurende een traject van voorwaardelijke toelating (VT)



* De klankbordgroep bestaat uit een vertegenwoordiging van elke bij dit convenant betrokken partij.

2.2.1 ***Jaarlijkse monitoring tijdens het traject van voorwaardelijke toelating***

De registratiehouder van het geneesmiddel organiseert een keer per jaar een bijeenkomst om de voortgang en relevante tussentijdse bevindingen uit de onderzoeken met de klankbordgroep te bespreken. De klankbordgroep bestaat uit een vertegenwoordiging van elke partij die bij dit convenant is betrokken. De vertegenwoordiging van het Zorginstituut fungeert als waarnemer bij de bijeenkomsten van de klankbordgroep.

Voorafgaand aan dit overleg bieden de onderzoekers tijdig een voortgangsrapportage aan het Zorginstituut aan. De rapportage en bevindingen moeten transparant, inzichtelijk en navolgbaar zijn en in ieder geval de volgende informatie bevatten:

- naleving van de afspraken in het convenant;
- aantal deelnemende centra;
- zijn de initieel betrokken partijen nog steeds betrokken?
- hoe verloopt de inclusie van het hoofdonderzoek?
- is er binnen de beroepsgroep nog steeds consensus over de bestudeerde uitkomstmaten?
- kunnen partijen aantonen dat de registers gevuld worden?
- volledigheid van dataregistratie;
- aantal geïnccludeerde patiënten per centrum;
- eventuele protocolwijzigingen.

Daarnaast worden de volgende aspecten geëvalueerd:

- relevante (inter)nationale ontwikkelingen over de effectiviteit van het voorwaardelijk toegelaten geneesmiddel;
- is er een alternatieve behandeling beschikbaar gekomen die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk? Met andere woorden, is er nog steeds sprake van een onvervulde behandelbehoefte?
- is aanpassing van de start- en stopcriteria nodig op basis van wetenschappelijke literatuur en gegevens uit het register?

De registratiehouder draagt zorg voor verslaglegging van de bijeenkomsten van de klankbordgroep.

Het Zorginstituut informeert zich op basis van de voortgangsrapportages en de bespreking daarvan in de bijeenkomsten van de klankbordgroep over de voortgang van de onderzoeken en over de kwaliteit van de tot dan toe verkregen data. Het Zorginstituut rapporteert jaarlijks in een kort verslag aan de minister over het verloop van het voorwaardelijke toelatingsproject en adviseert zo nodig over het al dan niet voortzetten van de voorwaardelijke toelating. Partijen verschaffen op verzoek van het Zorginstituut de actuele informatie die nodig is voor het opstellen van deze jaarlijkse rapportage.

Naar aanleiding van de jaarlijkse monitoringsmomenten beoordeelt het Zorginstituut de voortgang op basis van de inclusie en de haalbaarheid van het onderzoekstraject en adviseert de minister over het al dan niet voortzetten van het onderzoekstraject. Op basis van de aangeleverde informatie kan de minister de voorwaardelijke toelating op procedurele gronden tussentijds beëindigen, bijvoorbeeld ingeval van een trage inclusie, bij het mislukken van de follow-up, indien er een alternatieve behandeling is geregistreerd die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk of het beschikbaar komen van andere data die voortijdige beëindiging van het onderzoek resp. het voorwaardelijk toegelaten geneesmiddel noodzakelijk maken. Of er reden is om het onderzoek voortijdig te beëindigen op medisch ethische gronden, is in principe ter beoordeling van de commissie die het

onderzoeksprotocol heeft goedgekeurd (Medisch Ethische Toetsingscommissie of Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek).

Als er tijdens het jaar onverhoopt problemen ontstaan over (de in het convenant opgenomen afspraken over de uitvoering van) de onderzoeken of het onderzoek resp. het voorwaardelijke toelatingstraject, melden partijen dit direct aan het Zorginstituut.

2.2.2 Tussentijdse go/no go-beoordeling bij opname van een geneesmiddel in stroom 2

Naast de jaarlijkse monitoring beoordeelt het Zorginstituut voor de geneesmiddelen in stroom 2 of het middel nog steeds veelbelovend is, of het geneesmiddel een klinisch relevant effect heeft op intermediaire uitkomstmaten en of het onderzoek nog steeds kan leiden tot beantwoording van de pakketvraag.

Het Zorginstituut voert de tussentijdse beoordelingen van geneesmiddelen die instromen in stroom 2 uit op basis van de vooraf vastgelegde afspraken over de intermediaire uitkomstmaten. Het Zorginstituut zal het verloop van het onderzoek beoordelen en vaststellen of het effect klinisch relevant is. Als het geneesmiddel onvoldoende effect aantoonde op de vooraf afgesproken intermediaire uitkomstmaten, adviseert het Zorginstituut de minister over de resultaten. De minister kan dan besluiten het traject van voorwaardelijke toelating eerder dan verwacht te stoppen. Op dat moment start de de-implementatie.

2.3 Eindbeoordeling

Uiterlijk zes maanden voor het einde van de periode van voorwaardelijke toelating dient de registratiehouder van het geneesmiddel een dossier in bij het Zorginstituut. Dit dossier bevat in ieder geval de volgende componenten:

- a. de resultaten van het hoofdonderzoek, bij voorkeur in gepubliceerde vorm van een manuscript (*peer-reviewed*) of in een makkelijk analyseerbare vorm;¹¹
- b. de resultaten van het registeronderzoek in analyseerbare vorm door de onafhankelijke onderzoeksinstelling;
- c. een update van de systematische review over de effectiviteit van het geneesmiddel, waarin de recente internationale literatuur en de eigen data zijn verwerkt;
- d. een budget impact analyse en indien van toepassing een farmaco-economisch model.

Het Zorginstituut verwacht dat een periode van vier maanden meestal voldoende is om op basis van de genoemde gegevens een advies of standpunt te formuleren en voor het einde van de periode van voorwaardelijke toelating duidelijkheid te bieden over de vraag of het geneesmiddel deel kan uitmaken van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut toetst dit aan de hand van de intermediaire en klinisch relevante uitkomstmaten die vooraf zijn vastgelegd in combinatie met de overige pakketcriteria. Het kan echter zijn dat vier maanden te kort is, bijvoorbeeld als de registratiehouder een incompleet dossier indient. Dat betekent dat de indieners het dossier in maximaal twee maanden tijd moeten aanpassen voordat het in behandeling wordt genomen. Uiteraard probeert het Zorginstituut deze vorm van vertraging te voorkomen door de indieners al in een vroeg stadium te wijzen op de

¹¹ Ongepubliceerde onderzoeksverslagen zijn alleen acceptabel indien de registratiehouder de volledige onderzoeksgegevens in een gemakkelijk analyseerbare vorm ter beschikking stelt en indien hieruit ten behoeve van het opstellen van de eindbeoordeling mag worden geciteerd. De volgende aspecten dienen in de rapportage van het onderzoek goed naar voren te komen: de selectie van patiënten, de in- en exclusiecriteria, doel en opzet van het onderzoek, de methode, de klinische uitkomstparameters, de analysemethode (*intention to treat, non-responders*), werkzaamheid en bijwerkingen.

dossiereisen¹² van het Zorginstituut. De eindbeoordeling kan resulteren in:

- 1) uitstroom uit het traject van voorwaardelijke toelating en opname in het basispakket;
- 2) uitstroom uit het traject van voorwaardelijke toelating zonder opname in het basispakket.

Vroegtijdige eindbeoordeling

De indieners van een aanvraag voor voorwaardelijke toelating hebben de optie om vroegtijdig een dossier voor eindbeoordeling in te dienen bij het Zorginstituut. Voorwaarde is wel dat er nieuwe gepubliceerde data zijn opgenomen in het dossier. Een vroegtijdige indiening kan resulteren in:

- 1) uitstroom uit het traject van voorwaardelijke toelating en opname in het basispakket;
- 2) uitstroom uit het traject van voorwaardelijke toelating zonder opname in het basispakket;
- 3) voortzetting van het traject van voorwaardelijke toelating.

¹² (<https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/08/29/instructies-voor-aanlevering-farmaceutische-dossiers>)

3 Impactanalyse

3.1 Inleiding

De consequenties voor het Zorginstituut bij het beleid voor de voorwaardelijke toelating staan hieronder op een rij.

3.2 Gevolgen voor het Zorginstituut

Personeel

Voor de implementatie van het beleid voor voorwaardelijke toelating van weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals is personeel nodig om de aanvragen voor voorwaardelijke toelating in behandeling te kunnen nemen. Geneesmiddelenbeoordelaars gaan de ingediende onderzoeksvoorstellen beoordelen en worden hierbij begeleid door een senior adviseur (adviseur A) die een advies over het onderzoeksvoorstel schrijft. Het is van belang dat deze senior adviseur ervaring heeft in het beoordelen van onderzoeksvoorstellen en methodologisch (epidemiologisch) onderlegd is. De senior adviseur heeft daarnaast de rol van projectcoördinator en is aanspreekpunt voor de betrokken partijen, waaronder registratiehouders, VWS, beroepsverenigingen en patiëntenorganisaties. Het secretariaat heeft een belangrijke rol bij het organiseren van bijeenkomsten met de betrokken partijen en het archiveren van de verzoeken voor voorwaardelijke toelating.

Tijdens een traject voor voorwaardelijke toelating zal met enige regelmaat advies van juridische zaken nodig zijn. Begeleiding door communicatie is nodig bij het publiceren van beslissingen over aanvragen voor voorwaardelijke toelating en het te woord staan van de media bij reacties op deze beslissingen.

Scholing

Geneesmiddelenbeoordelaars hebben scholing nodig om de afweging te kunnen maken of het geneesmiddel voor voorwaardelijke toelating in aanmerking komt en of het onderzoeksvoorstel passend is. Deze scholing kan binnen het Zorginstituut georganiseerd worden door de senior adviseur.

Materialen

Formats en checklists zijn nodig voor een consistente beoordeling van de onderzoeksprotocollen. De ontwikkeling van deze formats en checklists kost tijd en kunnen worden opgesteld door de senior adviseur.

Tijdsinvestering

Naast het beoordelen van de onderzoeksvoorstellen monitort het Zorginstituut het beleid voor voorwaardelijke toelating. Ook deze monitoring vraagt een tijdsinvestering van het Zorginstituut.

Begroting

De begroting is gebaseerd op de verwachting dat er twee tot drie geneesmiddelen per jaar worden ingediend voor de voorwaardelijke toelating.

Benodigd personeel

a. Projectcoördinator / adviseur A → verantwoordelijk voor de coördinatie, ontwikkeling materialen, de begeleiding bij het beoordelen van de dossiers en het monitoren van het beleid (1,0 FTE) (schaal 13)

- b. Adviseurs geneesmiddelenbeoordelingen (0,8 FTE) (schaal 12)
- c. Ondersteuning voor bijeenkomsten of formats (0,2 FTE) (schaal 6)
- d. Communicatiemedewerker (0,1 FTE) (schaal 11)
- e. Juridische ondersteuning (0,2 FTE) (schaal 12)

Vergoeding leden expertisegroep

De conceptbeoordelingen van de onderzoeksvoorstellen zullen worden voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG). De leden van de WAR-CG ontvangen vacatiegeld..

Overige kosten (werkplekbeheer)

Hierbij gaan we uit van ruim 10.000 euro per FTE.

Totaal claim per jaar * € 1.000		2019 e.v.
Personele kosten	<u>structureel:</u>	195
Bureau- en overige kosten		33
		228
Bureau- en overige kosten * € 1.000		2019 e.v.
Externe zaalhuur		10
Overige kosten (werkplekbeheer etc.)		23
		33
FTE overzicht (aantal)		2019 e.v.
ZIN personeel	<u>structureel:</u>	
	- Adviseur B (Schaal 13)	1,0
	- Adviseur B (Schaal 12)	0,8
	- Adviseur B (Schaal 12)	0,2
	- Adviseur C (Schaal 11)	0,1
	- Secretarieel medewerker (Schaal 6)	0,2
	<u>incidenteel:</u>	
Extern personeel	<u>structureel:</u>	
	<u>incidenteel:</u>	-
		2,30

4 Evaluatie

4.1 Evaluatie

Het Zorginstituut adviseert de minister om de ervaringen met de procedure elke twee jaar te evalueren. Nagegaan zal moeten worden of de procedure structureel gevolgd kan worden voor de selectie van geneesmiddelen voor voorwaardelijke toelating en of de procedure geschikt is om de geformuleerde doelen (zie de opsomming in de inleiding) te halen. De minister kan de jaarlijkse monitoringsrapportages en de rapporten waarin het Zorginstituut definitief een uitspraak doet over het al dan niet vergoeden voor deze evaluaties benutten.

Bij de evaluaties moet in ieder geval aandacht zijn voor de volgende nog openstaande vragen:

- Worden geneesmiddelen aangemeld door registratiehouders voor voorwaardelijke toelating?
- Is de vroegtijdige indieningsprocedure een aantrekkelijke optie voor partijen?
- Worden de aangemelde geneesmiddelen geschikt bevonden voor voorwaardelijke toelating? En als dit niet het geval is, waarom niet?

De minister evalueert ook of het beschikbare budget voor het beleid voor voorwaardelijke toelating toereikend is.

Daarnaast kan een kwalitatieve uitvraag worden gedaan bij relevante partijen (bijvoorbeeld patiëntenverenigingen, beroepsgroepen, registratiehouders, zorgverzekeraars, het College ter Beoordeling van geneesmiddelen, het Zorginstituut en VWS). Vragen daarbij zijn:

- Worden de gedefinieerde doelen in paragraaf 1.2 behaald?
- Zijn er andere ontwikkelingen die aanleiding geven tot aanpassingen van het beleid?

Verder stelt het Zorginstituut voor om iedere vijf jaar de volgende nog openstaande vragen te evalueren:

- Is de procedure, waarin veel ruimte is voor maatwerk, geschikt om de geformuleerde doelen te halen?
- Is de maximale follow-up duur van veertien jaar voldoende?

Afhankelijk van de uitkomsten van de verschillende evaluaties kan de procedure voor voorwaardelijke toelating worden bijgesteld.

4.2 Mogelijke risico's procedure

Op onderdelen voorziet het Zorginstituut op voorhand dat de uitvoering van de procedure risico's met zich meebrengt. De punten waarop het Zorginstituut risico's voorziet zijn:

Afbakening

- Dit beleid beperkt zicht tot weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* bij aandoeningen met een on vervulde behandelbehoefte. Hierdoor vallen geneesmiddelen zonder deze status en waarvoor onvoldoende bewijs is om voor vergoeding in aanmerking te komen, buiten dit beleid. Het risico bestaat dat daardoor geneesmiddelen die de status van weesgeneesmiddel verloren hebben, niet in dit beleid geïnccludeerd kunnen worden. Vooralsnog lijkt dit risico klein, omdat uit een analyse

blijkt dat van deze geneesmiddelen tot nu toe geen enkel geneesmiddel een negatieve beoordeling van het Zorginstituut heeft gekregen op basis van onvoldoende bewijs ten opzichte van de standaardbehandeling. Om dit risico verder te beheersen, zal geëvalueerd worden of er andere ontwikkelingen ontstaan die aanleiding geven tot aanpassing van het beleid.

Moment van indiening

- In het huidige beleid wordt een mogelijkheid tot vroegtijdige indiening beschreven. Bij deze route zal het relatief meer tijd kosten voor het Zorginstituut om de *evidence gap* en de kwaliteit van het voorgestelde wetenschappelijk onderzoek te beoordelen in vergelijking met de route na een volledige beoordeling door het Zorginstituut. Hierdoor bestaat het risico dat deze indieningsroute maar weinig tijd bespaart in verhouding tot een beoordeling na afwijzing door het Zorginstituut. Patiënten met een onvervulde behandelbehoefte hebben in de periode tot aan de start van de voorwaardelijke toelating geen toegang tot het geneesmiddel. Aan de andere kant kan de registratiehouder voorkomen dat het geneesmiddel het stempel 'voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk' krijgt door te kiezen voor de vroegtijdige indiening. Om dit risico verder te beperken, zal geëvalueerd worden of de route voor vroegtijdige indiening een aantrekkelijk optie is voor partijen.

Selectie interventies

- Nederlandse patiënten die niet kunnen deelnemen aan het hoofdonderzoek, kunnen het geneesmiddel vergoed krijgen als zij deelnemen aan het neven- of registeronderzoek. De resultaten uit dit registeronderzoek kunnen als ondersteunend bewijs dienen bij het beantwoorden van de pakketvraag. Dit heeft als risico dat het voor patiënten misschien niet aantrekkelijk is om deel te nemen aan een onderzoek als de inclusie bijna is bereikt. Dit omdat de belasting voor de patiënt bij deelname aan een nevenonderzoek lager kan zijn. Dit kan het proces van dataverzameling vertragen. Dit risico wordt sterk gereduceerd door de voorgestelde verplichte deelname aan het onderzoek zoals het Zorginstituut die voorstelt.

Onderzoeksduur

- Bij een langere looptijd neemt het risico toe dat tijdens het traject van voorwaardelijke toelating een alternatieve behandeling op de markt verschijnt, waardoor geen sprake meer is van een onvervulde behandelbehoefte. Om dit risico te beheersen zal het Zorginstituut alleen in uitzonderlijke gevallen een looptijd van meer dan zeven jaar (stroom 2) adviseren. Daarnaast zal het Zorginstituut jaarlijks monitoren of er nog steeds sprake is van een onvervulde behandelbehoefte. Als er geen onvervulde behandelbehoefte meer bestaat, zal het Zorginstituut de minister adviseren de voorwaardelijke vergoeding stop te zetten.
- Bij een langere looptijd neemt het risico toe dat tijdens het traject van voorwaardelijke toelating de eerdere behandellijn(en) of ondersteunende zorg verbetert. Daardoor is het effect van het geneesmiddel niet meer goed te beoordelen (*confounding*). Het eventuele risico op *confounding* door verbeterde ondersteunende zorg is mogelijk niet altijd te corrigeren.
- Naarmate de voorwaardelijke toelating langer doorloopt en de zorg langer in het basispakket zit, wordt het maatschappelijk gezien lastiger – als de resultaten uiteindelijk mochten tegenvallen – om te concluderen dat de zorg voortaan niet meer uit de basisverzekering wordt vergoed. Dit risico

kan worden verkleind door vóór de start van een traject van voorwaardelijke toelating afspraken schriftelijk vast te leggen over de exit-strategie en het de-implementatietraject en patiëntenverenigingen hierover goed te informeren. Het moet nog blijken of deze afspraken afdoende zijn bij een negatief uitvallend traject van voorwaardelijke toelating.

- Of een doorlooptijd van maximaal veertien jaar voldoende is om de pakketvraag voor bepaalde geneesmiddelen te kunnen beantwoorden, kan op voorhand niet bepaald worden. Het risico bestaat dat de veertien jaar voor specifieke geneesmiddelen nog niet voldoende is om een pakketvraag te kunnen beantwoorden. Het Zorginstituut adviseert daarom dit na verloop van tijd te evalueren.

Prijsonderhandelingen

- Er bestaat een risico dat dit beleid onaantrekkelijk is voor de registratiehouder, omdat het geneesmiddel tegen een gereduceerde prijs wordt vergoed en de overige onderzoekskosten voor de registratiehouder zijn.
- Voor geneesmiddelen die voorwaardelijk zijn toegelaten wordt een register vereist voor patiënten die niet (meer) kunnen deelnemen aan het hoofdonderzoek. Dit register zal bekostigd moeten worden door de registratiehouder, omdat het geneesmiddel nog niet bewezen effectief is bevonden. Registratiehouders gaven eerder bij het verplicht stellen van een register in het kader van weesgeneesmiddelen-arrangementen aan dat de structurele financiering van registers een probleem kan zijn.
- Het hanteren van een verlaagde instapprijs voor geneesmiddelen die instromen in de voorwaardelijke toelating heeft als risico dat de registratiehouder de lijstprijs vooraf veel hoger kan insteken (waarbij al rekening wordt gehouden met een afslag).
- Politiek bestaat de uitgesproken wens - ook bij het Zorginstituut - om de afgesproken verlaagde prijs openbaar te maken. VWS schat in dat het openbaar maken van de volledige prijsafpraak niet door registratiehouders zal worden geaccepteerd, waardoor dit beleid van voorwaardelijke toelating (te) onaantrekkelijk wordt. VWS stelt daarom de harde eis voor om de totale daadwerkelijk betaalde prijzen per individueel geneesmiddel openbaar te maken. Aan de hand van het aantal behandelde patiënten is echter relatief eenvoudig uit te rekenen hoe de volledige prijsafpraak eruit ziet. Het Zorginstituut verwacht daarom dat elke vorm van openbaarmaking van de prijs er toe zal leiden dat deelname aan de voorwaardelijke toelating minder aantrekkelijk zal zijn voor registratiehouders. Er zal geëvalueerd worden of de openbaarmaking van de prijs zal leiden tot een relevante beperking voor de instroom van geneesmiddelen.

Beschikbaar budget

- Na verloop van tijd kan blijken dat het budget voor de voorwaardelijke toelating ontoereikend is. Om deze reden zal gemonitord worden hoe vaak gebruikgemaakt wordt van de mogelijkheid tot voorwaardelijke toelating en geëvalueerd worden of het budget toereikend is.

Bijlage 1: Dossiereisen aanvraag voor voorwaardelijke toelating

De dossiereisen zijn de volgende:

Deel 1: Inhoudelijke achtergrondinformatie

- a. Beschrijving van de interventie.
- b. Beschrijving van de geregistreerde indicatie en indien van toepassing de specifieke indicatie binnen de geregistreerde indicatie waarvoor de registratiehouder vergoeding binnen het traject van voorwaardelijke toelating wil aanvragen.
- c. Gegevens over kwaliteit van leven (EQ-5D-5L) en levensverwachting van patiënten met de aandoening zonder behandeling met het nieuwe geneesmiddel.
- d. Beschrijving van de standaard- of gebruikelijke behandeling.
- e. Systematische review van de tot dan toe beschikbare effectiviteitsgegevens van het geneesmiddel.
- f. Beschrijving van de cruciale *evidence gap*.
- g. Beargumenteerde inschatting van het verwachte voordeel van toepassing van het geneesmiddel voor wat betreft effectiviteit.
- h. Welke plaats het geneesmiddel zal gaan krijgen in het behandelarsenaal en in de richtlijn.
- i. Voorstel voor (de-)implementatie en exit-strategie als het geneesmiddel niet aan de stand van de wetenschap en praktijk blijkt te voldoen.
- j. Mening van de relevante beroepsgroep(en).
- k. Mening van de relevante patiëntenorganisatie(s).

Deel 2: Informatie over haalbaarheid

- a. Intentieverklaringen van ziekenhuizen of zorgverleners over deelname aan het onderzoek.
- b. Intentieverklaring van onderzoekers dat (een deel van) de zorg (geneesmiddel en follow-up), indien en voor zover mogelijk en verantwoord, in de eigen regio van de patiënt wordt aangeboden, teneinde de toegang tot het geneesmiddel zo min mogelijk te belemmeren.
- c. Intentieverklaring van betrokken beroepsgroepen dat het geneesmiddel niet buiten studieverband wordt aangeboden en dat zij gegevens zullen invoeren in het register.
- d. Intentieverklaring van betrokken patiëntenorganisatie(s) dat zij de onderzoeken zullen ondersteunen (door deelname aan metingen en het invullen van vragenlijsten).
- e. Intentieverklaringen van commissieleden over deelname aan de indicatiecommissie (bestaande uit een onafhankelijk voorzitter en onafhankelijk deskundigen, waarbij het geheel bestaat uit een oneven aantal).

Deel 3A: Informatie over het voorgestelde onderzoek

- a. De onderzoeksvraag en het studieprotocol. Dit dient de *evidence gap* adequaat in kaart te brengen. Design, in- en exclusiecriteria, vergelijkende behandeling, powerberekening en groepsgrootte, looptijd, follow-up, *go/no go* momenten (moment en aantal), (intermediaire) uitkomstmaten (waaronder kwaliteit van leven, zoals de EQ-5D-5L), statistische analyse. Eventueel kan het hier gaan om een lopend (internationaal) onderzoek.
- b. Indien van toepassing: benodigde gegevens voor uitvoeren van een farmaco-economische analyse¹³.
- c. Informatie over lopende studies elders.

¹³ Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016

- d. Haalbaarheid onderzoek en tijdschema. Indien van toepassing: de reden(en) opgeven waarom de gewenste duur van het onderzoek meer dan zeven jaar is.
- e. Begroting van het onderzoek.

Deel 3B: Informatie over het voorgestelde neven- of registeronderzoek

- a. De onderzoeksvraag en het studieprotocol. Dit onderzoek dient informatie op te leveren over gepast gebruik van het geneesmiddel in de Nederlandse praktijk. Van te voren moet vastgesteld worden welke gegevens worden verzameld in het nevenonderzoek.
- b. Plan en tijdschema voor data-analyse aan het eind van de periode van voorwaardelijke toelating.
- c. Begroting van het onderzoek.

Deel 4:

- a. Het verslag van de bijeenkomst bij het Zorginstituut over de aspecten die relevant zijn voor het betreffende geneesmiddel (PICoT, klinische relevantie van het effect, subgroepen, start- en stopcriteria (objectief geformuleerd en medisch-inhoudelijk van aard), aanwezigheid expertisecentrum, indicatiecommissie en beschikbaarheid van (inter)nationale registers).