Nota van toelichting

1. Inleiding

Tot het basispakket van de zorgverzekering behoort uitsluitend zorg die bewezen effectief is. In afwijking daarvan kan zorg tijdelijk en onder voorwaarden tot het basispakket worden toegelaten. Het beleid voor deze voorwaardelijke toelating is aangepast en vastgelegd in de brief aan de Tweede Kamer van 22 oktober 2019[1]. In verband daarmee is met dit besluit de maximale termijn voor voorwaardelijke toelating verlengd van zeven naar veertien jaar.

2. Voorwaardelijke toelating

Effectieve zorg

De zorgverzekering geeft de verzekerde recht op zorg (natura) of de vergoeding van zorg (restitutie) waar hij behoefte aan heeft. Een combinatie van natura en restitutie is eveneens mogelijk[2]. Deze te verzekeren prestaties worden ook wel aangeduid als het basispakket. De inhoud en omvang van de zorg waarop aanspraak bestaat, is opgenomen in artikel 10 Zorgverzekeringswet (Zvw) en op grond van artikel 11, derde en vierde lid, Zvw uitgewerkt in het Besluit zorgverzekering (Bzv). Voor geneeskundige zorg, farmaceutische zorg en hulpmiddelenzorg kan het verder worden uitgewerkt in de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Om tot het basispakket gerekend te kunnen worden moet zorg niet alleen onder de beschrijving vallen die in het Bzv en de Rzv voor diverse vormen van zorg is opgenomen. Daarenboven geldt de algemene eis dat de zorg of dienst voldoet aan stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten[3]. De zorg moet met andere woorden aantoonbaar effectief zijn. Zorg is effectief als het behandelbeleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling. Bij het beoordelen van de effectiviteit zijn de principes van *evidence-based medicine* (EBM) leidend. Het gaat daarbij niet om individuele patiënten, maar om patiëntpopulaties.

Voorwaardelijke toelating

Er zijn echter vormen van zorg waarbij twijfel bestaat over de effectiviteit of waarvan de effectiviteit niet of nog niet bewezen is. Daarvoor is in 2012 de "voorwaardelijke toelating" geïntroduceerd. Dit is geregeld in artikel 2.1, vijfde lid, Bzv. Bij voorwaardelijke toelating komt zorg gedurende een bepaalde periode ten laste van de zorgverzekering. In die periode moeten de noodzakelijke gegevens worden verzameld voor de beantwoording van de vraag of de zorg effectief is en deel kan uitmaken van het basispakket.

[1] Kamerstukken II 2019/20, 29477 nr. 621.
[2] Artikel 11, eerste en tweede lid, Zorgverzekeringswet.
[3] Artikel 2.1, tweede lid, Bzv.

Nieuw beleid

Medio 2016 is geconstateerd dat de voorwaardelijke toelating onvoldoende tot zijn recht komt[4]. In vervolg daarop zijn begin 2017 aanpassingen aangekondigd[5]. Het voornemen om voorwaardelijke toelating te beëindigen en grotendeels te vervangen door een subsidieregeling is in 2018 gerealiseerd. Vanaf 1 januari 2019 waren voorstellen voor voorwaardelijke toelating niet meer mogelijk; daarvoor ingediende en gehonoreerde voorstellen worden volgens de tot dan toe gebruikelijke wijze behandeld en uitgevoerd[6]. De "Subsidieregeling veelbelovende zorg" [7], die per 1 februari 2019 in werking is getreden, is bedoeld voor partijen die onderzoek willen doen naar de (kosten)effectiviteit van potentieel veelbelovende interventies en richt zich op geneeskundige zorg, hulpmiddelenzorg en off-label gebruik van geregistreerde geneesmiddelen en niet-geregistreerde Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's). Specifieke typen geneesmiddelen passen echter niet goed binnen de subsidieregeling[8]. Het betreft weesgeneesmiddelen, geneesmiddelen die met voorwaarden tot de markt van de Europese Unie zijn toegelaten (de *conditionals*) en geneesmiddelen die onder exceptionele omstandigheden tot die markt zijn toegelaten (de *exceptionals*). Dit zijn geneesmiddelen voor ernstige of zeldzame aandoeningen waar nog geen goede behandeling voor is. Voor deze typen geneesmiddelen kan het lastiger zijn of langer kan duren om de effectiviteit te bewijzen. Het gaat vaak om middelen met een heterogene patiëntpopulatie en/of een aandoening met een langzaam progressief of heterogeen ziektebeloop. Deze kenmerken kunnen het verzamelen van voldoende robuuste gegevens voor het aantonen van de effectiviteit bemoeilijken. Daarom richt de nieuwe voorwaardelijke toelating tot het basispakket zich op deze geneesmiddelen, zodat alle patiënten die daarvoor in aanmerking komen er in beginsel mee behandeld kunnen worden in onderzoeksverband, zodat meer data over de effectiviteit en doelmatige inzet verzameld kunnen worden om uiteindelijk een uitspraak te kunnen doen over opname in het basispakket.

Hoofdlijnen nieuw beleid

Het nieuwe beleid voor de voorwaardelijke toelating voor deze specifieke typen geneesmiddelen is vastgelegd in de brief aan de Tweede Kamer van 22 oktober 2019. Dit beleid wordt in deze nota van toelichting samengevat.

Op hoofdlijnen is de voorwaardelijke toelating op dezelfde manier ingericht als voorheen. Dit betekent dat de kosten van het geneesmiddel, en de met de behandeling gepaard gaande kosten, door zorgverzekeraars worden vergoed uit de zorgverzekering. Het onderzoek naar de effectiviteit wordt bekostigd door betrokken partijen, doorgaans de fabrikant. Het is ook de fabrikant die samen met onderzoeksinstellingen, zorgaanbieders en patiëntenorganisaties een voorstel doet voor voorwaardelijke toelating van een geneesmiddel. Het Zorginstituut Nederland adviseert over het voorstel. De Minister voor Medische Zorg (hierna: minister) besluit over de voorwaardelijke toelating. Voor deze toelating dient aan een aantal voorwaarden te worden voldaan, waarvan de belangrijkste hieronder worden beschreven. Verder dient de voorwaardelijke toelating te passen binnen de budgettaire kaders. Bij een positief besluit wordt de Rzv aangepast om de behandeling met het geneesmiddel tijdelijk tot het basispakket toe te laten.

---

[4] Kamerstukken II 2015/16, 29689, nr. 758.
[5] Kamerstukken II 2016/17, 29689, nr. 806.
[6] Kamerstukken II 2018/2019, 29477, nr. 532.
[7] Stcrt. 2019, 1444.
[8] Kamerstukken II 2018/2019, 29477, nr. 532.

Een voorstel tot voorwaardelijke toelating kan op elk moment worden ingediend. Voorwaarde is dat het voorstel op draagvlak kan rekenen van onderzoeksinstellingen, zorgaanbieders en patiëntenorganisaties. Hiermee wordt geborgd dat alle partijen de verzekerde toegang tot, en het verder onderzoeken van de effectiviteit van, het geneesmiddel ondersteunen. De onderlinge afspraken worden vastgelegd in een convenant. Deze afspraken gaan onder meer over de (minimale) uitkomstmaten van het onderzoek, de voorlichting aan patiënten, de criteria voor het starten en stoppen van de behandeling en de afbouw van de behandeling, ook wanneer de voorwaardelijke toelating voortijdig wordt beëindigd of het geneesmiddel na afloop van de voorwaardelijke toelating niet wordt opgenomen in het basispakket.

Een essentiële voorwaarde is dat het onderzoek leidt tot conclusies over de effectiviteit op basis waarvan een uitspraak gedaan kan worden over opname van het geneesmiddel in het basispakket. Tegelijk gaat het hier om bijzondere typen geneesmiddelen waarbij de effectiviteit mogelijk niet altijd op de gebruikelijke wijze aangetoond kan worden. In dergelijke gevallen wordt nagegaan of er ruimte is voor maatwerk wat betreft de onderzoeksmethoden en –gegevens waarmee de effectiviteit kan worden aangetoond.

Naast het onderzoek naar de effectiviteit wordt, waar mogelijk, ook vereist om aanvullend onderzoek te doen naar de doelmatige inzet van het geneesmiddel. Dit betreft onder meer de inzet van een indicatiecommissie, het ontwikkelen en aanscherpen van start- en stopcriteria, het optimaliseren van de dosering en het identificeren van eventuele subpopulaties van patiënten. Dit kan de kwaliteit van de behandeling voor de patiënt ten goede komen en daarnaast kosten besparen. Ook kan dit aanvullende informatie opleveren voor het hoofdonderzoek naar de effectiviteit van het geneesmiddel. Doelmatige inzet is temeer van belang omdat het vaak dure geneesmiddelen betreft.

Voorwaardelijke toelating kan slechts aan de orde zijn indien het geneesmiddel ook in financieel opzicht op verantwoorde wijze deel kan uitmaken van het basispakket. Daarom dient de fabrikant een financieel arrangement met de minister te sluiten voor de periode dat het geneesmiddel in de voorwaardelijke toelating zit.

Wijziging Bzv ter verlenging maximale termijn

De bijzondere aard van de aandoeningen waarvoor deze categorieën geneesmiddelen zijn geregistreerd noopt ook tot aanpassing van de maximale termijn van voorwaardelijke toelating van zeven naar veertien jaar. Uitgangspunt is dat het onderzoek zo snel als mogelijk, doch maximaal binnen zeven jaar, de resultaten oplevert om de effectiviteit van de behandeling met het geneesmiddel te beoordelen. In uitzonderlijke gevallen kan een langere termijn noodzakelijk zijn, zij het dat deze termijn nooit langer is dan veertien jaar. Hiermee wordt beoogd de voorwaardelijke toelating beter te laten aansluiten op de bovengeschetste problematiek in bewijsvoering van de effectiviteit van specifieke type geneesmiddelen. Het gaat dan met name over de problematiek in bewijsvoering van de effectiviteit van geneesmiddelen voor aandoeningen met kleine patiëntaantallen en een langzaam progressief en/of heterogeen ziekteverloop. Het lijkt in die gevallen niet altijd mogelijk om binnen de maximale termijn van zeven jaar de effectiviteit aan te tonen. Het is vaak wel mogelijk om al eerder tussentijdse resultaten te meten. Dit type resultaat is alleen onvoldoende voor pakkettoelating. Het aantonen van de effectiviteit voor dit type geneesmiddelen kan in specifieke gevallen dus langer duren dan zeven jaar, waardoor aanpassing van de maximale termijn van voorwaardelijke toelating nodig is.

Een voorwaardelijke toelating van meer dan zeven jaar is alleen aan de orde als dit noodzakelijk is voor het beantwoorden van de pakketvraag. Het voorstel voor voorwaardelijke toelating moet een onderbouwing bevatten van die noodzaak. Voor toepassing van de langere termijn is verder vereist dat tussentijds op vooraf vastgestelde momenten de voortgang wordt getoetst op vooraf afgesproken resultaten op basis waarvan besloten wordt de voorwaardelijke toelating al dan niet voort te zetten. Het Zorginstituut adviseert over de noodzaak van de langere termijn en de waarborgen van de voortgangsbewaking. Of een langere termijn van maximaal veertien jaar in een specifiek geval is toegestaan, wordt bij aanvang van de voorwaardelijke toelating bepaald. Het is niet mogelijk om later alsnog de termijn van maximaal zeven jaar te verlengen tot maximaal veertien jaar.

Om de maximale termijn van voorwaardelijke toelating van veertien jaar mogelijk te maken, is met dit besluit artikel 2.1, vijfde lid, Bzv aangepast. De maximale termijn was daarin bepaald op zeven jaar.

Uitvoering, toezicht en handhaving: Zorginstituut en minister

Het Zorginstituut speelt een centrale rol bij de voorwaardelijke toelating. Het Zorginstituut kan attenderen op de mogelijkheid van het indienen van een voorstel, het toetst ten behoeve van de advisering aan de minister over de toelating of het voorstel voldoet aan de voorwaarden, het monitort de uitvoering van het voorstel na voorwaardelijke toelating en rapporteert daarover aan de minister. De minister kan besluiten de voorwaardelijke toelating voortijdig te beëindigen indien de rapportage van het Zorginstituut over de voortgang daartoe aanleiding geeft.

Ter vervulling van deze centrale rol is uitwisseling van informatie cruciaal: het Zorginstituut informeert over de procedure van voorwaardelijke toelating en van betrokken partijen wordt verlangd dat zij het Zorginstituut informatie verstrekken over het voorstel en de uitvoering daarvan. Niet in de laatste plaats zal het Zorginstituut elke twee jaar de minister een evaluatie sturen van de uitvoeringsaspecten van het beleid van voorwaardelijke toelating. Daarnaast zal de minister iedere vijf jaar het beleid voor de invulling van de voorwaardelijke toelating evalueren. In deze beleidsevaluatie wordt beoordeeld of de doelstellingen van het beleid voor de nieuwe voorwaardelijke toelating worden behaald. Daarbij zal onder meer ingegaan worden op de toepassing van de maximale termijn van veertien jaar.

3. Toetsing, regeldruk, fraudetoets en consultatie

Uitvoeringstoets

Het Zorginstituut heeft op 27 augustus 2019 een uitvoeringstoets uitgebracht met betrekking tot het nieuwe beleid voor voorwaardelijke toelating. Het Zorginstituut geeft in deze uitvoeringstoets aan dat het nieuwe beleid voor voorwaardelijke toelating - inclusief de verlenging van de maximale termijn naar veertien jaar en de waarborgen van de voortgangsbewaking - langs de lijnen beschreven in de brief aan de Tweede Kamer van 22 oktober 2019 uitvoerbaar is.

Het Zorginstituut wijst terecht op de noodzaak van de voorwaarde dat de verzekerde deelneemt aan (aanvullend) onderzoek naar de effectiviteit om het geneesmiddel vergoed te krijgen uit hoofde van de zorgverzekering. Eveneens terecht acht het Zorginstituut het van belang een voorstel voor voorwaardelijke toelating zo snel mogelijk te doen na een negatieve beoordeling van de effectiviteit van het geneesmiddel; strikt genomen, geldt

hiervoor echter geen maximale termijn. Verder kan onderschreven worden de mening van het Zorginstituut dat het niet wenselijk is bij voorbaat de mogelijkheid te creëren voor een eenmalige verlenging van de periode waarvoor een geneesmiddel voorwaardelijk is toegelaten. Het Zorginstituut signaleert beperkte risico's met betrekking tot het uitsluiten van voormalige weesgeneesmiddelen en de geringe tijdwinst bij vroegtijdige indiening, en stelt voor daar bij de evaluatie van het beleid aandacht aan te schenken. Dat laatste stelt het Zorginstituut ook voor wat betreft de toereikendheid van het beschikbare budget.

Daarnaast doet het Zorginstituut een aantal concrete aanbevelingen om de risico's van het verlengen van de maximale onderzoeksduur naar veertien jaar te beheersen.

- 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 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 toelating 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. Deze afspraken zullen worden vastgelegd in het eerder genoemde convenant.
- Of een doorlooptijd van maximaal veertien jaar voldoende is om de effectiviteit voor bepaalde geneesmiddelen aan te kunnen tonen, kan op voorhand niet bepaald worden. Het risico bestaat dat de veertien jaar voor specifieke geneesmiddelen nog niet voldoende is om de effectiviteit aan te kunnen tonen. Het Zorginstituut adviseert dit na verloop van tijd te evalueren. De minister zal daarom iedere vijf jaar het beleid voor de invulling van de voorwaardelijke toelating evalueren. Daarbij zal onder meer ingegaan worden op de toepassing van de maximale termijn van veertien jaar.

Regeldruk

In het algemeen gelden de volgende administratieve verplichtingen voor partijen binnen de voorwaardelijke toelating. De fabrikant, onderzoekers en behandelaren dienen bij het Zorginstituut een voorstel in voor voorwaardelijke toelating, voeren het benodigde effectiviteits- en doelmatigheidsonderzoek uit en rapporteren periodiek aan het Zorginstituut (onderzoeksverplichting). Verder maken de betrokken fabrikant, behandelaren, onderzoekers en patiëntenvereniging(en) onderling afspraken over onder meer de voorlichting aan de patiënten die behandeld worden met een geneesmiddel dat voorwaardelijk is toegelaten (informatieverplichting). De inhoud van deze afspraken, en daarmee ook de administratieve lasten die hiermee gepaard gaan, bepalen deze partijen zelf. De afspraken worden neergelegd in een convenant dat deel uitmaakt van het voorstel voor voorwaardelijke toelating. Het Zorginstituut beoordeelt wel of deze afspraken voldoende zijn, en neemt dit mee in het advies aan de minister over de

voorwaardelijke toelating van het geneesmiddel. Deze regeldruk komt grotendeels overeen met die onder het oude beleid voor voorwaardelijke toelating.

Bij verlenging van de maximale onderzoeksduur van zeven naar veertien jaar met deze Algemene Maatregel van Bestuur lopen voornoemde onderzoeks- en informatieverplichtingen gedurende langere tijd door. In de uitvoeringstoets geeft het Zorginstituut aan dat er naar verwachting in totaal twee of drie geneesmiddelen per jaar voorwaardelijk zullen worden toegelaten. Niet voor al deze geneesmiddelen zal een langere toelating dan de huidige zeven jaar nodig zijn. De inschatting is daarom dat de toename van administratieve lasten door het verlengen van de maximale toelatingstermijn zeer beperkt zal zijn.

Het Adviescollege Toetsing Regeldruk (ATR) heeft 23 oktober 2019 advies uitgebracht. Het ATR deelt de analyse en conclusie ten aanzien van de gevolgen voor de regeldruk.

Fraudetoets

Er is een fraudetoets uitgevoerd naar het nieuwe beleidskader voor de voorwaardelijke toelating geneesmiddelen en ook het Zorginstituut is hierover bevraagd. Daaruit blijkt dat de risico's laag en acceptabel zijn en dat bestaande beheersmaatregelen afdoende zijn.

Consultatie

Het ontwerp van het besluit is ter consultatie voorgelegd aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), de Federatie Medisch Specialisten (FMS), de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG), HollandBio, Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Patiëntenfederatie Nederland en de VSOP. De reacties hebben niet geleid tot aanpassing van het besluit. Enkele organisaties hebben vragen gesteld over het beleid omtrent voorwaardelijke toelating die geen betrekking hebben op de verlenging van de maximale termijn naar veertien jaar als zodanig. Op relevante opmerkingen van de VIG en ZN wordt hieronder ingegaan.

De VIG waardeert het oogmerk van verbetering van de toegankelijkheid van innovatieve geneesmiddelen. Wel vraagt de VIG naar de reden van de verlenging van de maximale termijn naar veertien jaar en of veertien jaar afdoende is. De noodzakelijkheid van de verlening van de maximale onderzoeksduur wordt ingegeven door het type geneesmiddelen waarop het nieuwe beleid voor voorwaardelijke toelating zich richt. Ook het Zorginstituut heeft gewezen op het belang van een langere maximale onderzoeksduur dan zeven jaar. Of de termijn van veertien jaar afdoende is, is onderdeel van de evaluatie van het nieuwe beleid.
De VIG heeft in verband met de lengte van de termijn ook zorgen geuit over het effect van veranderende omstandigheden nadat een geneesmiddel voorwaardelijk is toegelaten. Het Zorginstituut heeft in haar uitvoeringstoets voor de voorwaardelijke toelating aangegeven hier oog voor te hebben in de jaarlijkse monitoring van de voorwaardelijke toelating van een geneesmiddel. Daarnaast gelden tussentijdse *go/no-go* momenten voor geneesmiddelen die langer dan zeven voorwaardelijk worden toegelaten. Bij deze tussentijdse toetsing is aandacht voor de voortgang van het onderzoek naar de effectiviteit en wordt het onderzoek indien nodig aangepast. Zoals hierboven reeds toegelicht, is het echter niet mogelijk om later alsnog de termijn van maximaal zeven jaar te verlengen tot maximaal veertien jaar.

ZN heeft gevraagd hoe bepaald wordt of een geneesmiddel maximaal zeven of maximaal veertien jaar voorwaardelijk wordt toegelaten. Het is aan de indiener van een aanvraag

voor voorwaardelijke toelating om in het onderzoeksvoorstel aan te geven of een onderzoeksduur langer dan het uitgangspunt van maximaal zeven jaar noodzakelijk is. Hiervoor gelden geen vooraf vastgestelde criteria. Het Zorginstituut heeft aangegeven dat dit uitvoerbaar is en dat zij op basis van het ingediende onderzoeksvoorstel kan beoordelen of een langere onderzoeksduur noodzakelijk is voor het beantwoorden van de effectiviteitsvraag voor het betreffende geneesmiddel.

4. Financiële gevolgen

Voor de voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen is een structureel budget beschikbaar, oplopend tot € 26,8 miljoen per jaar.

5. Voorhangprocedure

Het ontwerpbesluit is op grond van artikel 124 Zvw aan beide Kamers der Staten-Generaal overgelegd[9]. [PM: uitkomst voorhangprocedure].

6. Invoering en inwerkingtreding

Eerst na inwerkingtreding van dit besluit kan de behandeling van een geneesmiddel voor langer dan zeven jaar voorwaardelijk worden toegelaten. Voorstellen voor een dergelijke toelating kunnen al wel eerder zijn gedaan en in behandeling zijn genomen, gelet op bovengenoemde Kamerbrief van 22 oktober 2019 waarin het nieuwe beleid voor voorwaardelijke toelating is afgekondigd en de wijziging van het Bzv is aangekondigd. Bovendien voorzien deze geneesmiddelen in een onvervulde behandelbehoefte van de patiënt. Teneinde deze voorstellen te kunnen honoreren en patiënten toegang te geven tot de desbetreffende geneesmiddelen treedt dit besluit in werking op 1 juli 2020, ook indien minder dan twee maanden zijn verstreken sinds de publicatiedatum van dit besluit. Hierdoor worden aanmerkelijk ongewenste gevolgen voor patiënten en andere bij voorwaardelijke toelating betrokkenen voorkomen (aanwijzing 4.17, vijfde lid, onderdeel a, Aanwijzingen voor de regelgeving).

[9] Kamerstukken II 2019/20, [PM] nr. [PM].