

## Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals

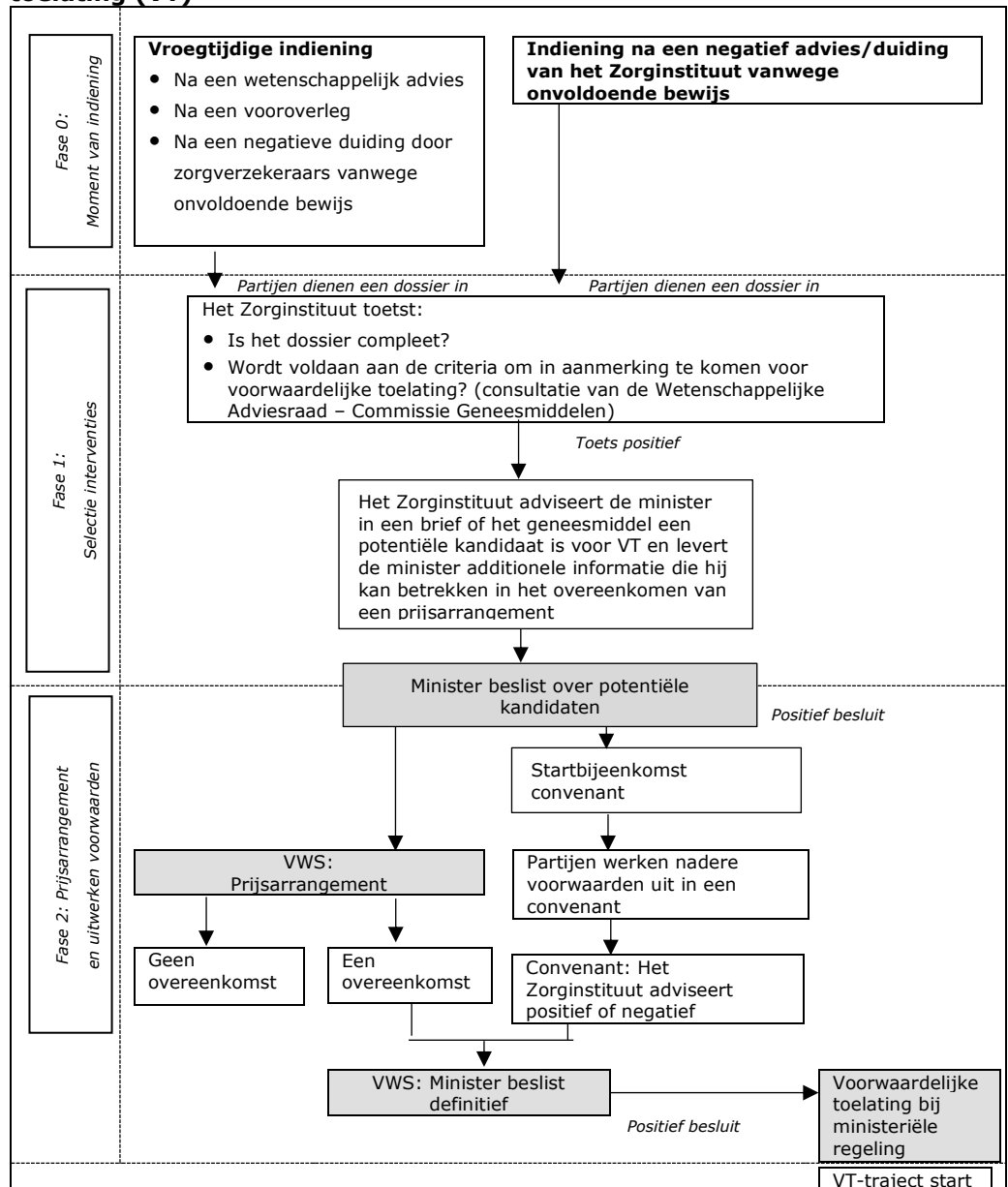
<b><i>Versiebeheer</i></b>	<b><i>Datum</i></b>	<b><i>Wijzigingen</i></b>
<i>1.0</i>	<i>27 augustus 2019</i>	<i>Origineel.</i>
<i>2.0</i>	<i>29 september 2023</i>	<i>Wijzigingen naar aanleiding van de eerste evaluatie van de procedure (2022).</i>

## 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 daaropvolgende 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 onvervulde behandelbehoefte, een zogenaamde *unmet medical need*.

### 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 (PICOT<sup>4</sup>). 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 CHMP<sup>5</sup> 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

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

<sup>5</sup> 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. Tijdens een verkennend gesprek kan het Zorginstituut de registratiehouder adviseren wat de meest logische of pragmatische route is. Indien de *evidence gap* niet (helemaal) helder is, adviseert het Zorginstituut een reguliere beoordeling te doorlopen. In dat geval kan eventueel na de bespreking van het concept farmacotherapeutisch rapport in de WAR, als er duidelijkheid is over de *evidence gap*, alsnog worden overgegaan op een vroegtijdige indiening voor VT. 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 bij voorkeur zo kort mogelijk. Dit om te voorkomen dat het geconstateerde gebrek aan bewijs (*evidence gap*) 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.<sup>6</sup> 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

<sup>6</sup> 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.

- 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 hoofdindieners van het dossier. Mede-indieners van het dossier voor voorwaardelijke toelating zijn een onafhankelijke 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*) als<sup>7</sup> 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. Aangezien geneesmiddelen die voorwaardelijk zijn toegelaten tot het basispakket (nog) niet voldoen aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk, kan het voorkomen dat meerdere geneesmiddelen voor eenzelfde indicatie tegelijkertijd een VT-traject doorlopen.

Voorwaardelijke toelatingstrajecten zijn maatwerk. Als er volgens partijen (bij een subgroep van patiënten) sprake is van een *unmet medical need* – ondanks dat dit niet staat benoemd in de EPAR en/of er tussen marktregistratie en aanvraag voor VT of gedurende VT een alternatief middel het pakket is ingestroomd dat voldoet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk – dan is het aan de beroepsgroep en patiëntenvereniging om te onderbouwen waarom er toch nog sprake is van een *unmet medical need*. Het Zorginstituut toetst vervolgens deze argumentatie. Enkel een beter gebruiksgemak ten opzichte van een andere behandeling voor dezelfde indicatie die reeds voldoet aan SWP is echter onvoldoende om te concluderen dat voor (een subgroep van) patiënten sprake is van een *unmet medical need*. Er moeten dan aanwijzingen zijn dat het betere gebruiksgemak een groot therapeutisch voordeel oplevert voor aangedane patiënten (klinisch relevant meer gunstige of klinisch relevant minder ongunstige effecten).

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

*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 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-onderzoeksvragenlijst<sup>8</sup> van het Zorginstituut. Aan de hand van een vragenlijst (zie de bijlage in het rapport Stand van de Wetenschap en Praktijk (2015)<sup>9</sup>) achterhaalt het Zorginstituut welke onderzoekkenmerken 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

<sup>8</sup> Zorginstituut Nederland. Passend onderzoeksvragenlijst. 2013

<sup>9</sup> Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. 2015

- 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.

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.<sup>10</sup> 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 ( $\leq 7$  jaar) of

<sup>10</sup> 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.



stroom 2 ( $\leq 14$  jaar).

**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 onderzoekduur (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.

Een half jaar vóór het eind van de vooraf bepaalde noodzakelijke onderzoekduur, 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 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 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.

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).

De minister heeft gevraagd of het wenselijk is om de mogelijkheid te creëren voor een eenmalige verlenging. Het Zorginstituut is van mening dat het in principe niet wenselijk is. Alleen in uitzonderingssituaties kan dit overwogen worden. Bijvoorbeeld als er voor een bepaalde indicatie reeds een VT-traject loopt en een tweede middel wordt voor diezelfde indicatie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Dit kan met name bij weesgeneesmiddelen gevolgen hebben voor de patiëntinclusie. In dat geval kan het Zorginstituut de minister adviseren om de VT tussentijds te verlengen.

#### 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 onderzoeksvorstellen 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 (extramuraal 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. Echter, indien het VT-dossier meer dan zes maanden na het negatieve advies of de negatieve duiding van het Zorginstituut wordt ingediend, kan het zijn dat meer tijd nodig is om het advies op te stellen. In deze situatie dient nader bekeken te worden of de eerder door het Zorginstituut vastgestelde *evidence gap* nog steeds actueel is. De maximale doorlooptijd waarnaar wij streven is in dat geval zes maanden.

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: Prijsarrangement 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 neemt dan contact op 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 Prijsarrangement**

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. Het is immers nog niet duidelijk of het product voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Vanwege de bijzondere status van de aanstaande handelsvergunning moet het voor toekomstige registratiehouders duidelijk zijn dat voorafgaand aan de voorwaardelijke toelating een prijsafspraken zal worden overeengekomen. 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 gezamenlijk tot een prijsarrangement komen, 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 de prijsafspraken zal het Zorginstituut VWS voorzien van de volgende informatie:

- 1 De patiëntaantallen;
- 2 De lijstprijs (taxe);
- 3 Informatie over de dosering.

##### *Toelichting internationale patiëntdata*

Het Zorginstituut rapporteert aan de minister of de registratiehouder inzage geeft in

internationale patiëntendata aan de onafhankelijke onderzoeksinstituten. 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) de toezegging dat bij een eventuele toekomstige VT-aanvraag voor een concurrerend middel, partijen samen zoeken naar een oplossing die het beste is voor de patiënt. In sommige gevallen kan dit betekenen dat twee concurrerende middelen gezamenlijk een VT-traject doorlopen;
- 8) 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 principes*

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.<sup>11</sup> 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 (zie de bovengenoemde 8 verplichte onderdelen van het convenant). Als een aanvulling op of wijziging van het convenant nodig is, zal het Zorginstituut met de indienende partijen overleggen.

<sup>11</sup> Het Zorginstituut adviseert in deze procedure onafhankelijk aan de minister van VWS en is daarom zo min mogelijk onderdeel van het proces. Om die onafhankelijkheid te bewaken, is het Zorginstituut geen partij bij het ondertekenen van het convenant.

Bij voorkeur duurt fase 2 maximaal zes maanden (met uitzondering van de periode die nodig is om tot een prijsafpraak te komen). 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. Om de doorlooptijd van zes maanden te behalen is het van belang dat na aanwijzing van de potentiële kandidaat partijen direct starten met het opstellen van het convenant en dat VWS zo snel als mogelijk de gesprekken over een prijsarrangement start. Daartoe informeert het Zorginstituut VWS tijdig dat er mogelijk een potentiële kandidaat aankomt.

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

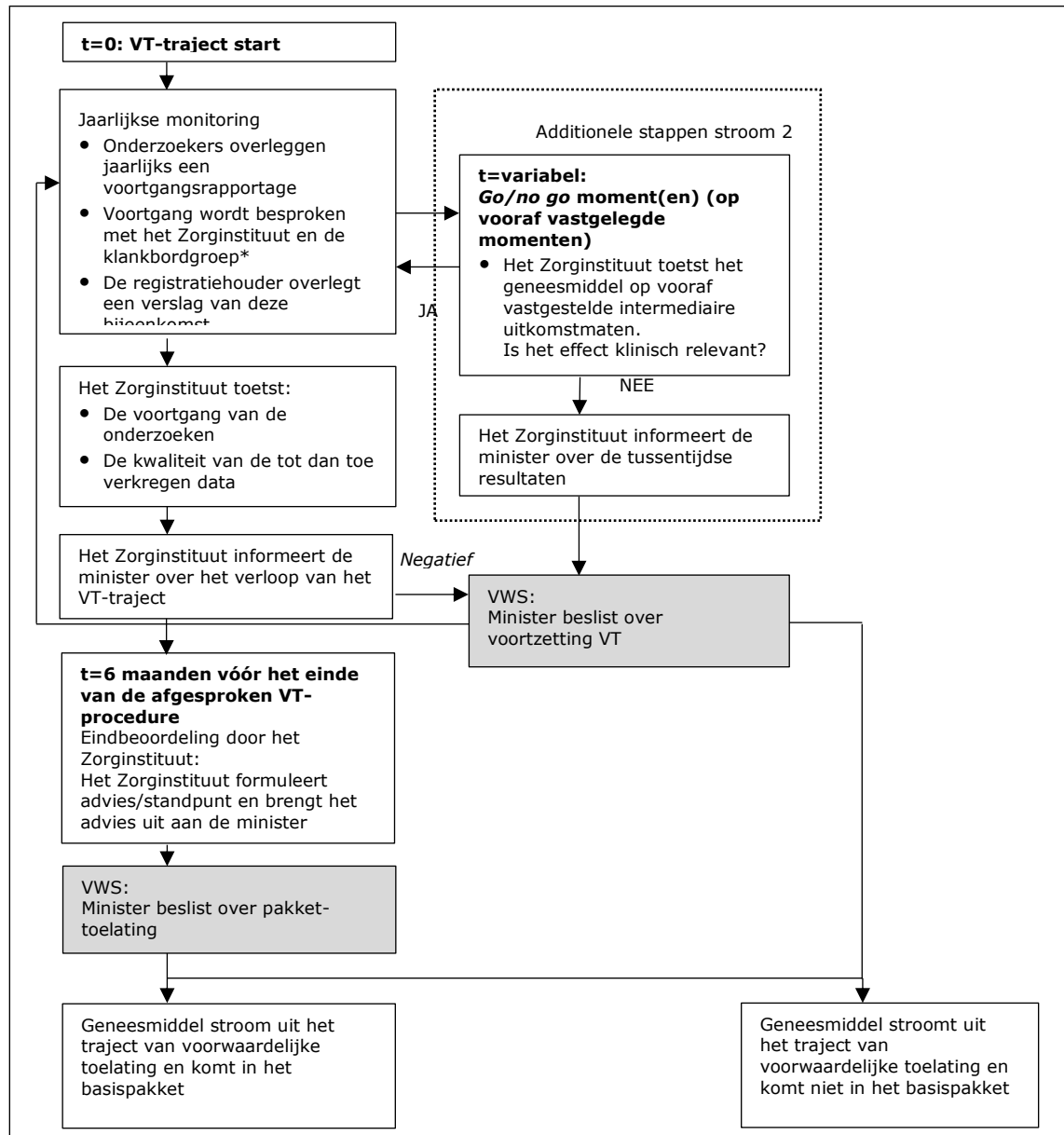
Zodra partijen het convenant hebben ondertekend, biedt het Zorginstituut dit aan de minister aan, met het advies om op basis van de afspraken in het convenant wel of niet een traject van voorwaardelijke toelating te starten.

## 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;<sup>12</sup>
- 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

<sup>12</sup> 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.



dossiereisen<sup>13</sup> 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. Daarnaast kunnen nieuwe omstandigheden, zoals een nieuw beoordelingskader, aanleiding zijn voor een vroegtijdige beoordeling. Of deze nieuwe omstandigheden een vroegtijdige eindbeoordeling mogelijk maken zal het Zorginstituut per casus beoordelen. 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.

---

<sup>13</sup> (<https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/08/29/instructies-voor-aanlevering-farmaceutische-dossiers>)