



Q&A Voorwaardelijke Toelating Weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals

| Versiebeheer | Datum | Wijzigingen |
|---------------------|----------------|--|
| 1.0 | November 2022 | Origineel. |
| 2.0 | September 2023 | Wijzigingen naar aanleiding van de eerste evaluatie van de procedure (2022). |

Eind 2019 is het beleid Voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals in gebruik genomen. De voorwaardelijke toelating biedt de mogelijkheid om geregistreerde, veelbelovende geneesmiddelen voor ernstige, vaak zeldzame ziekten, waarvan de effectiviteit (nog) onvoldoende is aangetoond eerder beschikbaar te maken. Voor deze 'weesgeneesmiddelen', die vaak maar voor een kleine patiëntengroep toepasbaar zijn, kan het soms jarenlang duren voordat er voldoende klinisch relevant bewijs is dat de effectiviteit ervan kan aantonen. Terwijl effectiviteit het belangrijkste criterium is om voor vergoeding via het basispakket in aanmerking te komen. Patiënten met een onvervulde behandelbehoefte kunnen door de voorwaardelijke toelating van die middelen wellicht eerder worden geholpen. Sinds de ingang van het beleid is bij verschillende betrokkenen een aantal vragen ontstaan over de uitvoering en de voorwaarden van de voorwaardelijke toelating. In deze FAQ beantwoorden we de belangrijkste, vaakst voorkomende vragen.

Verkenkend gesprek

Wanneer en met wie wordt het verkennende gesprek voor voorwaardelijke toelating van een geneesmiddel gevoerd?

Als een registratiehouder geïnteresseerd is in een traject voor voorwaardelijke toelating kan deze een verkennend gesprek aanvragen bij het Zorginstituut. Het verkennende gesprek om te bespreken of een geneesmiddel in aanmerking kan komen voor voorwaardelijke toelating wordt bij voorkeur zo vroeg mogelijk in het proces gevoerd. In eerste instantie vindt dat gesprek plaats tussen de registratiehouder en het Zorginstituut, maar afhankelijk van het doel van het gesprek kunnen ook andere partijen worden betrokken. Een verkennend gesprek moet voor alle partijen nuttig zijn.

Moment van indiening

Een negatieve duiding van een geneesmiddel door zorgverzekeraars kan leiden tot een aanvraag van de fabrikant om het middel in aanmerking te doen komen voor Voorwaardelijke Toelating. Toetst het Zorginstituut of de duiding van zorgverzekeraars gegrond is, of wordt zo'n duiding zonder toetsing overgenomen? Indien dat laatste het geval is, bestaat dan de kans dat verzekeraars eerder overgaan tot een negatieve duiding?

Indien een geneesmiddel een negatieve duiding heeft ontvangen van zorgverzekeraars, bijvoorbeeld vanwege onvoldoende bewijs voor de werking, kan de registratiehouder inderdaad een aanvraag tot voorwaardelijke toelating indienen bij Zorginstituut Nederland. Het Zorginstituut toetst vervolgens aan de hand van deze aanvraag of een geneesmiddel in aanmerking kan komen voor de Voorwaardelijke Toelating.

Dat betekent dat het Zorginstituut *niet* toetst of de duiding door zorgverzekeraars gegrond is. De wetenschap dat middelen met een negatieve duiding eventueel wél in aanmerking kunnen komen voor Voorwaardelijke Toelating zou kunnen leiden tot meer negatieve duidingen door zorgverzekeraars. Even groot is de kans dat dat niet het geval is. De vraag of er door de mogelijkheid tot Voorwaardelijke Toelating meer negatieve duidingen zullen worden gedaan, is met de kennis van nu nog niet te beantwoorden. We nemen de mogelijkheid mee in de evaluatie van de ervaringen met de procedure. Deze evaluatie wordt iedere 2 jaar uitgevoerd.

Hoelang duurt de periode van aanvraag tot voorwaardelijke toelating?

Binnen de procedure tot start van een voorwaardelijke toelatingstraject is de gestreefde maximale doorlooptijd van Fase 1 (selectie interventie) zes maanden in het geval van



vroegtijdige indiening. De gestreefde maximale doorlooptijd na een negatief advies door het Zorginstituut is vier maanden. Indien het negatief advies meer dan zes maanden geleden werd uitgebracht door ZIN, kan het zijn dat maximaal twee maanden extra nodig is om na te gaan of de *evidence gap* nog steeds *up-to-date* is. De gestreefde maximale doorlooptijd van Fase 2 (opstellen convenant en prijsarrangement) bedraagt zes maanden. Daarmee is de gestreefde periode van aanvraag tot voorwaardelijke toelating maximaal 10 tot 12 maanden.

Selectiecriteria *unmet medical need*

Hoe definieert het Zorginstituut *unmet medical need*?

In principe hanteert het Zorginstituut dezelfde definitie als de EMA. Daarvoor gaat het Zorginstituut in de EPAR na of er volgens de EMA bij deze indicatie sprake is van een *unmet medical need*. Daarnaast gaat het Zorginstituut bij het selecteren van geneesmiddelen en tijdens het schrijven van de jaarlijkse voortgangsrapportages aan de minister na of er 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 nog steeds sprake van een onvervulde behandelbehoefte bij de indicatie waarvoor het geneesmiddel geregistreerd is. Echter, 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. Als het Zorginstituut oordeelt dat er inderdaad (nog steeds) sprake is van een onvervulde behandelbehoefte en de pakketvraag is (nog steeds) te beantwoorden op basis van de gegevens die met het voorgestelde onderzoek verzameld worden, dan kan alsnog een VT-traject worden gestart/voortgezet.

Partijen

Kan een universiteit of een universitair ziekenhuis een onafhankelijk instituut zijn?

Ja, dat kan als die universiteit of dat universitaire ziekenhuis de partij is die het onderzoek gaat uitvoeren. In het vooraf opgestelde convenant worden duidelijke afspraken gemaakt over de definitie van het begrip 'onafhankelijkheid'. Alleen onafhankelijke instellingen kunnen het onderzoek naar de effectiviteit van een geneesmiddel uitvoeren. Een voorbeeld van een afhankelijke partij, die dat onderzoek dus niet kan uitvoeren, is een onderzoeker die werkt in opdracht van de betrokken registratiehouder.

Wat wordt in de voorwaardelijke toelating verwacht van de patiëntenvereniging?

Een voorwaarde voor deelname aan de voorwaardelijke toelating is dat de patiëntenvereniging mede-indiener is van het dossier. Daarmee stemt de vereniging in met het voorwaardelijke toelatingsdossier, inclusief onderzoeksvoorstel, en het op te stellen convenant.

Voorafgaand aan het indienen van een voorwaardelijk toelatingsdossier kunnen de indienende partijen, in overleg met het Zorginstituut, tijdens een bijeenkomst de aspecten bespreken die relevant zijn voor het betreffende geneesmiddel. Tijdens deze bijeenkomst vragen wij de patiëntenorganisatie onder meer om kenbaar te maken welke uitkomstmaten specifiek van belang zijn voor de patiëntenpopulatie.

Als verplicht onderdeel van een dossier voor voorwaardelijke toelating vragen wij de relevante patiëntenorganisatie(s) zich uit te spreken over de verwachte voordelen en de haalbaarheid van en geschiktheid voor voorwaardelijke toelating. Ook vragen we van de patiëntenorganisatie(s) commitment aan het uitvoeren van het onderzoek. In het bijzonder vragen we de patiëntenorganisatie(s) deelname aan het onderzoek bij hun achterban aan te bevelen.

Wanneer na het indienen van het dossier voor voorwaardelijke toelating door de minister wordt besloten dat het geneesmiddel een potentiële kandidaat is, moeten de partijen (waaronder de patiëntenorganisatie) de voorwaarden met elkaar uitwerken en vastleggen in een convenant dat door alle partijen ondertekend wordt. De registratiehouder, beroepsgroepen en patiëntenorganisaties zijn samen verantwoordelijk voor het slagen van het traject van voorwaardelijke toelating. Zij zullen daarom zelf de voorwaarden moeten uitwerken en zorg moeten dragen voor het bereiken van consensus. Het convenant bevat



onder andere een communicatieplan. Van partijen wordt verwacht dat zij patiënten conform dit communicatieplan voorlichten over de voorwaardelijke toelating van het geneesmiddel en de voorwaarden voor vergoeding vanuit de zorgverzekering. Indien de voorwaardelijke toelating van de behandeling met het geneesmiddel tussentijds wordt beëindigd, of indien de behandeling met het geneesmiddel na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating geen deel uitmaakt van het basispakket, wordt van de patiëntenvereniging en de andere partijen verwacht dat zij meewerken aan de exit-strategie.

Wat gebeurt er als de voorwaardelijke toelating een ultra-weesgeneesmiddel betreft, dat van toepassing is op zeer weinig patiënten voor wie geen patiëntenvereniging bestaat?

Dit is geen ondenkbare situatie, die maatwerk vereist. Er zal in zo'n geval samen een oplossing gezocht worden voor hoe ook deze patiënten vertegenwoordigd kunnen worden. De VSOP heeft aangegeven het Zorginstituut hierbij te kunnen helpen.

Hoe ziet de samenstelling van een indicatiecommissie eruit?

Wij zien een indicatiecommissie primair als een commissie die de behandelend arts en de patiënt en zorgverzekeraar adviseert of de betreffende patiënt (nog) aan de start- en stopcriteria voldoet om de behandeling met het weesgeneesmiddel te starten of door te zetten. Bij de samenstelling van een indicatiecommissie is het van belang dat er een goede verhouding bestaat tussen expertise en onafhankelijkheid.

Een indicatiecommissie dient minimaal te bestaan uit een onafhankelijk voorzitter, enkele inhoudelijk experts en enkele onafhankelijke deskundigen. Voor de onafhankelijke deskundigen valt te denken aan onafhankelijke (kinder-)artsen, ziekenhuisapothekers, methodologen, radiologen en klinisch-farmacologen. Er zijn geen afgevaardigden namens de patiënten of zorgverzekeraars vertegenwoordigd in een indicatiecommissie. Het ledenaantal dient oneven te zijn. Het advies van de indicatiecommissie dient door een meerderheid van het aantal leden gedragen te worden. In geval van een zeer zeldzame aandoening kan worden overwogen een internationale indicatiecommissie samen te stellen. Wij vragen het expertisecentrum, in overleg met de patiëntenvereniging en de beroepsgroep, een voorstel te doen voor de samenstelling van de indicatiecommissie. Het Zorginstituut merkt op dat dit maatwerk is en dat daarom per casus wordt bekeken wat haalbaar en nodig is. Het is vooral van belang dat er meerdere mensen met een kritische blik betrokken zijn, waarvan het liefst ook een onafhankelijk persoon.

Is financiële compensatie voor indicatiecommissies aan te vragen bij het Zorginstituut?

In de procedure van de VT staat omschreven: "Farmaceutische bedrijven die registratiehouder zijn van een medicijn, doen gedurende het voorwaardelijke toelatingstraject op eigen kosten onderzoek naar de effectiviteit ervan, alsook naar de mogelijkheden voor een doelmatige inzet". De deelname van de indienende partijen aan het voorwaardelijke toelatingstraject zien wij als vrijwillig en gebaseerd op de grote behoefte van alle betrokken partijen om voorwaardelijke toelating voor het geneesmiddel mogelijk te maken.

Tijdens de periode van voorwaardelijke toelating is een geneesmiddel onder voorwaarden via de basisverzekering toegankelijk voor alle patiënten die ervoor in aanmerking komen. Daarnaast kan een DBC-zorgproduct gedeclareerd worden voor de normale zorg rondom het verstrekken van dit geneesmiddel zoals dit ook gewoon is bij de verstrekking van geneesmiddelen die zonder voorwaarden zijn opgenomen in het basispakket. Echter, de kosten anders dan de kosten voor het geneesmiddel, zoals de kosten van het onderzoek naar de effectiviteit en doelmatige inzet tijdens de voorwaardelijke toelating, zijn voor de registratiehouder en kunnen dus bijvoorbeeld niet via het DBC-zorgproduct worden bekostigd. Dit betekent dat tijdens de voorwaardelijke toelating de eventuele financiële compensaties (als deze al worden gedaan) voor indicatiecommissies door de partijen onderling geregeld zouden moeten worden. Dit wordt dus uitdrukkelijk niet vanuit het Zorginstituut of anderszins vergoed (met als voorbeeld de weesgeneesmiddelarrangementen). Het is aan de partijen (beroepsgroepen, patiëntenverenigingen en een onafhankelijke onderzoeksinstelling) om de onafhankelijkheid hierin te waarborgen en dit zal dan ook onderdeel dienen te zijn van het op te stellen convenant.

Uit de eerste evaluatie van de VT-procedure (april 2022) blijkt dat registratiehouders het gebrek aan financiële compensatie als een knelpunt ervaren. Voor de werkzaamheden die behandelexperts en patiëntenorganisaties uitvoeren in het kader van de VT kunnen zij alleen



financieel worden gecompenseerd door de registratiehouder. Hiermee vraagt de VT-regeling een financiële verbintenis tussen partijen, m.n. artsen, en de registratiehouder, terwijl hun onafhankelijkheid gewaarborgd moet blijven. Het Zorginstituut informeerde VWS na de eerste evaluatie van de VT-procedure over dit knelpunt, inclusief de behoefte aan een onafhankelijke, externe financiering voor dataverzameling. De minister gaf in zijn kamerbrief (datum: 17-08-2022) aan de behoefte aan een onafhankelijke, externe financiering voor dataverzameling te erkennen. Ook gaf hij aan de mogelijkheden van financiering uit het VT-budget te onderzoeken. Het Zorginstituut zal VWS blijven informeren over dit knelpunt.

Onderzoeksvoorstel pakketvraag

Zijn er ook andere onderzoeksvorstellen mogelijk dan RCT-onderzoeken (Randomized Controlled Trials, ofwel gerandomiseerd onderzoek met een controlegroep)?

Omdat de voorwaardelijke toelating zich richt op geneesmiddelen voor indicaties met vaak bijzondere kenmerken, is het doen van gerandomiseerd en geblindeerd onderzoek soms lastig. 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 van het Zorginstituut. Aan de hand van een vragenlijst (zie de bijlage in het rapport *Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2015)*) achterhaalt het Zorginstituut welke onderzoekkenmerken nodig en haalbaar (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. Het kan bijvoorbeeld onethisch zijn om patiënten met een placebo te behandelen. Het Zorginstituut neemt daarom ook andere onderzoeksmethoden in overweging. Zo kan het bijvoorbeeld mogelijk zijn om een ongeblindeerd onderzoek op te zetten, 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, of om een getrapte onderzoeks aanpak voor te stellen.

Meer informatie over de verschillende onderzoeksmogelijkheden is te vinden in de *Procedure voorwaardelijke toelating geneesmiddelen* op de website van het Zorginstituut.

In hoeverre kunnen de gegevens die de EMA (European Medicines Agency) vraagt bij conditionals, overeenkomen met de eisen van het Zorginstituut voor voorwaardelijke toelating?

Eén van de selectiecriteria is dat op basis van de gegevens die met het voorgestelde onderzoek verzameld zullen worden de pakketvraag beantwoord zal moeten worden. Zijn de studieresultaten van het door de EMA verplicht gestelde aanvullend onderzoek te extrapoleren naar de Nederlandse situatie en kan daarmee de pakketvraag worden beantwoord, dan is dit onderzoek afdoende om aan de onderzoeksvoorwaarden te voldoen. Nederlandse patiënten kunnen dan – als het mogelijk is – in dit lopende (internationale) onderzoek worden geïncorporeerd. Het kan voorkomen dat Nederlandse patiënten niet (meer) mee kunnen doen aan het lopende (internationale) onderzoek. 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.

Wat is het belangrijkste toetsingscriterium voor onderzoeksvorstellen die voor de voorwaardelijke toelating worden ingediend?

Het doel van het beleid voor voorwaardelijke toelating is om aan het eind van het voorwaardelijke toelatingstraject de pakketvraag te kunnen beantwoorden voor weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals met een onvervulde behandelbehoefte. Daarom is het belangrijkste toetsingscriterium voor onderzoeksvorstellen dat de pakketvraag te beantwoorden is op basis van de gegevens die met het voorgestelde onderzoek verzameld worden. Een voorwaardelijke toelatingstraject eindigt immers met een beoordeling waarin Zorginstituut Nederland toetst of het geneesmiddel voldoet aan de Stand van de Wetenschap en Praktijk.



De ontwikkelingen van registers gaan nu richting ziektespecifiek in plaats van richting geneesmiddelenspecifiek. Hoe gaan we om met registers in de voorwaardelijke toelating?

Van belang is dat met de verzamelde gegevens de onderzoeksvraag beantwoord moet kunnen worden. Dat geldt dus ook voor registers die ziektespecifiek zijn opgezet.

Hoe waarborgt het Zorginstituut dat meerdere middelen voor eenzelfde (zeldzame) indicatie succesvol een VT-traject kunnen doorlopen?

Het kan voorkomen dat meerdere geneesmiddelen voor eenzelfde indicatie tegelijkertijd een VT-traject doorlopen. Aangezien VT-trajecten maatwerk zijn, geldt ook hier dat per situatie bekeken moet worden hoe hier mee om te gaan. Hier benoemen we slechts enkele mogelijke opties:

- 1) Een gezamenlijk traject met gelijke starttijd (b.v. NTRK-remmers);
- 2) Een gezamenlijk traject waarbij een tweede middel aan een lopend traject wordt toegevoegd.

In beide gevallen is het van belang dat registratiehouders bereid zijn om met een concurrent samen te werken. Omdat niet altijd te voorspellen is of een concurrerend middel in de toekomst voorwaardelijk zal worden toegelaten, vindt het Zorginstituut het belangrijk dat partijen voorafgaand aan de voorwaardelijke toelating vastleggen in het convenant dat bij eventuele opname van een concurrerend middel in de VT partijen bereid zijn om een gezamenlijk VT-traject te doorlopen. Ook kan toevoegen van een tweede middel aan een VT-traject – met name bij weesgeneesmiddelen – gevolgen hebben voor de patiëntinclusie. In dat geval zou een eenmalige verlenging van de voorwaardelijke toelating mogelijk moeten zijn. Een andere optie kan zijn dat bij een gelijk werkingsmechanisme wordt gekozen voor een groepsbeoordeling in plaats van verlenging van de procedure. Daarnaast is het mogelijk dat de dataverzameling van het ene middel eerder is afgerond dan de dataverzameling van het andere middel, bijvoorbeeld bij *conditionals*. In dat geval zal de eindbeoordeling van het ene middel eerder kunnen worden gestart en afgerond dan de eindbeoordeling van het andere middel. In principe is er voor het tweede middel, indien het eerste middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, geen sprake meer van een *unmet medical need*. Echter, als de beroepsgroep en patiëntenvereniging kunnen onderbouwen waarom er (voor een bepaalde subgroep) nog steeds sprake is van een *unmet medical need*, dan kan het Zorginstituut adviseren om het VT-traject toch door te laten lopen. Een voorwaarde daarbij is dat het dan nog steeds haalbaar is om aan het einde van de VT de pakketvraag te kunnen beantwoorden. Kortom, dit is maatwerk. Per casus zal het Zorginstituut samen met partijen onderzoeken wat de beste optie is.

Onderzoeksduur

Waarom is er een scherp onderscheid gemaakt tussen de 2 beoordelingsperiodes van 7 en 14 jaar?

Dat scherpe onderscheid is bewust gemaakt. In de oude regeling bestond alleen de voorwaardelijke toelatingsprocedure van 7 jaar, met als doel om de lange onderzoeksduur zoveel mogelijk in te perken. De nieuwe regeling richt zich specifiek op weesgeneesmiddelen, geneesmiddelen die onder 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 in die gevallen vaak om (zeer) kleine patiëntenaantallen, een heterogene patiëntenpopulatie of een langzaam, progressief ziektebeloop. Bij bijvoorbeeld ziekten met een langzaam, progressief beloop kost het aantonen van een klinisch relevant effect op harde uitkomstmaten meer tijd. 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 7 jaar te laten duren. Het streven blijft dat de looptijd zo kort mogelijk is. Daarom moet in de betreffende aanvraag voor voorwaardelijke toelating goed onderbouwd worden waarom een onderzoeksduur langer dan 7 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 14 jaar.



Er is een maximum gesteld, omdat bij een langere doorlooptijd de kans toeneemt dat eerdere behandellijn(en) of ondersteunende zorg verbeteren. Daardoor is het effect van het geneesmiddel niet meer goed te beoordelen (*confounding*). Voor het eventuele risico op *confounding* door verbeterde (ondersteunende) zorg is mogelijk niet altijd te corrigeren. Daarnaast neemt bij een langere doorlooptijd van een voorwaardelijke toelatingstraject de kans toe dat een alternatieve behandeling op de markt verschijnt, waardoor geen sprake meer is van een onvervulde behandelbehoefte. Het Zorginstituut zal daarom jaarlijks monitoren of er nog steeds sprake is van een onvervulde behandelbehoefte. Als er geen onvervulde behandelbehoefte meer bestaat, kan het Zorginstituut de minister adviseren de voorwaardelijke vergoeding stop te zetten. Tot slot is op voorhand niet te bepalen of een doorlooptijd van maximaal 14 jaar voldoende is om de pakketvraag voor bepaalde geneesmiddelen te kunnen beantwoorden. Het risico bestaat dat de 14 jaar voor specifieke geneesmiddelen nog niet voldoende is om een pakketvraag te kunnen beantwoorden. Het Zorginstituut zal dit daarom na verloop van tijd te evalueren.

Prijsonderhandelingen

Sluisgeneesmiddelen worden, indien het intramurale geneesmiddelen betreft, vergoed op basis van nacalculatie. Geldt dat ook voor de geneesmiddelen die onder de Voorwaardelijke Toelating Weesgeneesmiddelen vallen?

Aangezien er vertrouwelijke financiële afspraken gemaakt worden tussen de registratiehouder en VWS, krijgt de zorgverzekeraar de prijs van het geneesmiddel inclusief de korting terug.

Zijn er andere manieren van prijsonderhandeling mogelijk dan de gangbare methode, zoals bijvoorbeeld *pay for performance*?

Of die mogelijkheid er is, kan duidelijk worden in gesprek met het bureau financiële arrangementen van VWS. De voorwaardelijke toelating beschikt over beperkt budget en gaat over zorg waarvan de effectiviteit nog niet is bewezen. Er zal dus stevig moeten worden onderhandeld over de prijs van geneesmiddelen die voor het programma in aanmerking komen. Daarbij kunnen de onderhandelende partijen zo creatief zijn als ze willen.

Convenant

Waarom is Zorginstituut Nederland geen partij bij het ondertekenen van het convenant?

Als een geneesmiddel door de minister is aangewezen als potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating, dan zijn alle betrokken partijen (de registratiehouder, beroepsgroepen, patiëntenorganisaties en onafhankelijke onderzoeksinstelling) verplicht om met elkaar een convenant op te stellen. Hierin staan onder andere afspraken over de klinische relevantiegrenzen, over voorlichting aan patiënten en over criteria voor het starten, stoppen en afbouwen van een behandeling. 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. Het Zorginstituut maakt een inschatting of het conceptconvenant voldoende waarborgen biedt voor een passende uitvoering en beëindiging van het traject van voorwaardelijke toelating.

Eindbeoordeling

Kan een vergoedingsdossier voor eindbeoordeling ook eerder dan de afgesproken einddatum van het voorwaardelijke toelatingstraject worden ingediend?

Ja, deze optie is er. Voorwaarde voor die vroegtijdige indiening van een vergoedingsdossier is dat er nieuwe gepubliceerde data in zijn opgenomen.

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.

Indien het dossier wordt ingediend op het afgesproken eindpunt dan is de eis voor gepubliceerde gegevens er niet. In dat geval zijn ongepubliceerde onderzoeksverslagen acceptabel indien de registratiehouder de volledige onderzoeksgegevens in een gemakkelijk analyseerbare vorm ter beschikking stelt en indien hieruit ten behoeve van het opstellen van het FT-rapport 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);
- de werkzaamheid en ongunstige effecten.

Maakt het toepassen van de Grade-methode het niet moeilijk om de effectiviteit van een geneesmiddel te bewijzen?

We merken dat er zorgen bestaan over de eindbeoordeling van de geneesmiddelen in de voorwaardelijke toelating. In die eindbeoordeling komt de Grade-systematiek aan de orde. Het sterke vermoeden heerst dat de Grade-systematiek de kwaliteit van veel onderzoeken in het programma zal beoordelen als 'laag', waardoor een geneesmiddel niet kan voldoen aan het pakketcriterium *effectiviteit*.

Belangrijk om te vermelden is dat de eindbeoordeling van een geneesmiddel niet staat of valt bij de Grade-beoordeling. De Grade-methode wordt vooral ingezet om transparant te maken hoeveel informatie beschikbaar is en wat de onzekerheden zijn in die informatie. Daarbij wordt een inschatting gemaakt van het soort onderzoek dat – gegeven de interventie en de indicatie – praktisch gezien wenselijk en haalbaar, oftewel 'passend' is. Bij de eindbeoordeling van een geneesmiddel kunnen daarbij ook andere argumenten en factoren worden meegewogen zoals in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen. Hieraan is wel een aantal voorwaarden gesteld, waaronder in ieder geval:

- Er zijn overtuigende redenen om aan te nemen dat verder onderzoek de kwaliteit van het bewijs naar de effectiviteit van de interventie zou kunnen verhogen, zeer waarschijnlijk niet zal (kunnen) plaatsvinden.
- Professionals hebben (bij voorkeur met steun van de patiënten) deugdelijk en overtuigend onderbouwd waarom zij, ondanks de middelmatige of lage kwaliteit van het bewijs, de interventie toch bij (een) bepaalde indicatie(s) als een effectieve behandelmethode beschouwen.
- Deze opvatting moet steunen op brede consensus binnen (en tussen) de relevante beroepsgroep(en) en in een publicatie van de wetenschappelijke vereniging zijn geformaliseerd.

De beoordelingen van weesgeneesmiddelen duren vaak lang. In 7 jaar kan er veel veranderen: de samenstelling van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) zal aan het eind van die periode bijvoorbeeld geheel gewijzigd zijn. Hoe worden de afspraken over de beoordeling van weesgeneesmiddelen in het programma door de jaren heen vastgehouden?

Ieder jaar deelt het Zorginstituut de voortgangsrapportage van de lopende VT-trajecten met de WAR. Bij vertraagde inclusie en twijfel over de haalbaarheid van een lopend VT-traject vragen wij de WAR expliciet of het nog steeds aannemelijk is dat er voldoende bewijs verzameld kan worden om aan het eind van het voorwaardelijke toelatingstraject de pakketvraag te beantwoorden.

Algemeen

Is er ook informatie beschikbaar voor bedrijven waar de voertaal Engels is?

De Engelse vertaling van de webpagina *Voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals* staat op de Engelstalige website van het Zorginstituut onder de titel *Conditional inclusion of orphan drugs, conditionals and exceptionals in basic health care*. Op deze webpagina is ook een link naar de Engelse vertaling van de procedure te vinden.

Is het mogelijk een aanvraagformulier of een VT-dossier in het Engels in te dienen?



De voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals is een Nederlandse procedure en de gevraagde stukken gaan over de Nederlandse situatie. Het aanvraagformulier en het VT-dossier voor de aanvraag voor deze procedure moeten daarom in het Nederlands worden aangeleverd. We verwachten echter veel internationale samenwerking in onderzoek naar de desbetreffende geneesmiddelen. Wanneer het een onderzoeksvoorstel voor een (lopend) internationaal onderzoek betreft, gaan wij wel akkoord met een studieprotocol in het Engels onder de voorwaarde van een begeleidende samenvatting in het Nederlands.

Is het beschikbare budget voor de voorwaardelijke toelating van weesgeneesmiddelen voldoende?

In de eerste 4 jaar (tussen oktober 2019 en oktober 2023) zijn 4 geneesmiddelen een voorwaardelijke toelatingstraject gestart. Het beschikbare budget voor de voorwaardelijke toelating van weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals was € 24,2 miljoen in 2019, € 25,5 miljoen in 2020 en € 26,8 miljoen in 2021 en de daaropvolgende jaren. Omdat een deel van het budget al is toegekend, is er in 2022 nog € 4,4 miljoen beschikbaar, in 2023 nog € 11,3 miljoen en in 2024 nog € 14,1 miljoen. Het bedrag loopt op langere termijn nog op tot € 36,8 miljoen. Is het budget voor het betreffende jaar op, dan ontstaat een wachtrij. Alleen geneesmiddelen met een *volledig ingediend VT-dossier* met onderzoeksvoorstel worden op die wachtrij geplaatst op volgorde van aanmelding (*first come, first served*). Tot nu toe is dit niet voorgekomen. Door VWS wordt na 5 jaar geëvalueerd of het budget toereikend is.

Wat is het verschil tussen de VT, Drug Access Protocol (DAP) en Orphan Drug Access Protocol (ODAP)?

De overeenkomst tussen geneesmiddelen in de VT, DAP en ODAP is dat er onzekerheden zijn rondom de effectiviteit van deze geneesmiddelen en dat de geneesmiddelen in deze procedures onder voorwaarden verzekerde zorg zijn. Een belangrijk verschil daarentegen is dat geneesmiddelen in de DAP en ODAP voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk en geneesmiddelen in de VT (nog) niet.

Binnen de DAP en ODAP kunnen zorgverzekeraars randvoorwaarden stellen aan de toegang tot het geneesmiddel. Hiermee is het voor zorgverzekeraars mogelijk om geneesmiddelen die voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar waarbij nog veel onzekerheden zijn rondom de effectiviteit, gecontroleerd toe te laten tot het basispakket. Registratiehouders van intramurale niet-sluisgeneesmiddelen die vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk komen niet in aanmerking voor de DAP of ODAP en kunnen door zorgverzekeraars worden doorverwezen naar het Zorginstituut. Samen met partijen kan het Zorginstituut bekijken of het intramurale niet-sluisgeneesmiddel voldoet aan de selectiecriteria voor VT.

