



Zorginstituut Nederland



Rijksoverheid

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Rapport

Procedure beoordeling extramurale geneesmiddelen

Uitgave	Gezamenlijke uitgave van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en Zorginstituut Nederland
Datum	7 november 2018
Afdeling	ZORG
Auteur	Mw. J.E. (Jolanda) de Boer en Mw. P. (Pauline) Pasman
Email	JEBoer@zinl.nl of PPasman@zinl.nl
Bestellingen	Deze uitgave is elektronisch beschikbaar via de website van Zorginstituut Nederland. Zie www.zorginstituutnederland.nl

Inhoud:

pag.

	Voorwoord	
2	1. Lijst van afkortingen	
3	2. Inleiding	
5	3. Wettelijke procedure	
6	4. Voortraject	
6	4.a. Inleiding	
6	4.b. Vrijstelling farmaco-economische evaluatie	
7	4.c. Wetenschappelijk advies	
9	4.d. Vooroverleg	
11	5. Officiële beoordeling	
11	5.a. Indienen van een formele aanvraag	
11	5.a.1. Formele aanvraag bij VWS	
12	5.a.2. Vereiste gegevens	
16	5.a.3. Aanlevering gegevens	
19	5.b. Het Zorginstituut Nederland advies	
19	5.b.1. WAR traject	
22	5.b.2. Traject bestuur Zorginstituut Nederland	
24	5.c. Besluitvorming minister	
25	6. Herbeoordeling	
26	7. Communicatie	
26	7.a. Onderlinge communicatie	
26	7.b. Openbaarheid	
27	7.c. Contactpersonen	
28	Referenties	
	<i>Bijlage(n)</i>	
29	1. Wet- en regelgeving	
30	2. Beoordelingscriteria Wetenschappelijke Adviesraad	
38	3. Tijdslijn en Stroomdiagram van het GVS beoordelingstraject	

Voorwoord

wijzigingen sinds 2016

- De contactgegevens en hyperlinks zijn geüpdatet.
- Per 1 januari 2019 is een farmaco-economische evaluatie verplicht wanneer de verwachte budget impact op enig moment over een periode van drie jaar na marktintroductie meer dan € 10 miljoen per jaar zal bedragen. De grens wordt dus verhoogd van €2,5 naar €10 miljoen.
- De voorkeurstaal voor het aanleveren van een farmaco-economische evaluatie is Nederlands (i.p.v. Engels).
- De toelichting bij paragraaf 4b is aangescherpt om onduidelijkheden te voorkomen: de grens van €10.000.000 geldt niet alleen voor de huidige indicatie; eventuele latere indicatie-uitbreidingen worden hierbij ook meegerekend.

1. Lijst van afkortingen

ACP	Adviescommissie Pakket
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system
Bijlage 1A	lijst met groepen van onderling vervangbare geneesmiddelen in het GVS
Bijlage 1B	lijst met geneesmiddelen in het GVS die niet onderling vervangbaar zijn.
Bijlage 2	overzicht van geneesmiddelen in het GVS met vergoeding onder voorwaarden (bevat bijlage 1A en 1B middelen)
CBG	College ter beoordeling van geneesmiddelen
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIBG	CIBG (uitvoeringsorganisatie, onderdeel van ministerie van VWS)
DDD	"Defined Daily Dose" = de veronderstelde gemiddelde onderhoudsdosering per dag van een medicijn voor zijn hoofdindicatie in volwassenen
EMA	European Medicines Agency
GMT	Geneesmiddelen en Medische Technologie
G-standaard	Geneesmiddelen databank van Z-index
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
RvB	Raad van Bestuur
Rzv	Regeling zorgverzekering
SmPC	Summary of Product Characteristics
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WHO	World Health Organization

2. Inleiding

Doel

Farmaceutische zorg kan intramuraal (door een ziekenhuis-apotheker) of extramuraal (door een openbaar apotheker of apotheekhoudend huisarts) worden geleverd. Dit document betreft alleen extramurale geneesmiddelen en geeft zicht in de procedure voor de beoordeling van deze middelen in het kader van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Registratie en vergoeding

Voor extramurale geneesmiddelen zijn er twee belangrijke beoordelingsprocedures:

- één om op de markt te mogen verschijnen;
- één om in aanmerking te komen voor vergoeding in het kader van het verzekerde basispakket (volgens de regelgeving van de Zorgverzekeringswet)

Deze procedures zijn gescheiden en hebben hun eigen beoordelingscriteria.

Vergoeding

Of een geneesmiddel voor vergoeding in aanmerking komt wordt grotendeels bepaald door de therapeutische waarde ten opzichte van de in Nederland geldende standaardbehandeling en de onderbouwing van de doelmatigheid. De beslissing over opname neemt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), die zich daarbij kan laten adviseren door Zorginstituut Nederland. Het Zorginstituut neemt in zijn advies het oordeel van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) mee. Deze adviesraad bestaat uit maximaal 50 externe, onafhankelijke deskundigen. De commissie geneesmiddelen is hier onderdeel van en bestaat uit ongeveer 20 leden. Voor opname in het GVS moet een geneesmiddel een wettelijke procedure doorlopen (zie hoofdstuk 3 Wettelijke procedure).

het GVS

Een geneesmiddel komt voor vergoeding in aanmerking zodra het is opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het GVS is een onderdeel van de Regeling zorgverzekering. Het GVS bevat lijsten met geneesmiddelen, die een te verzekeren prestatie zijn in het kader van de Zorgverzekeringswet. De middelen die zijn opgenomen in het GVS zijn geclusterd op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering of staan apart op bijlage 1B. Voor geneesmiddelen op bijlage 1A wordt een vergoedingslimiet berekend, maar voor geneesmiddelen op bijlage 1B wordt geen limiet vastgesteld. Daarnaast kunnen 1A en 1B middelen op bijlage 2 zijn geplaatst, wat inhoudt dat er nadere voorwaarden aan de vergoeding zijn gesteld (bijvoorbeeld als bij de geregistreerde indicatie niet de gehele populatie maar slechts een subpopulatie van patiënten voor vergoeding van een middel in aanmerking komt).

***Farmaco-
therapeutisch
Kompas***

Naast beoordeling van een middel voor opname in het GVS, adviseert de WAR Zorginstituut Nederland over de plaats van elk geneesmiddel ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen een indicatiegebied. Het hieruit voortkomende FK-advies is gericht op de voorschrijver en wordt opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas.

***Wijziging Nadere
Voorwaarden en
Herbeoordeling***

Naast het beoordelen van geneesmiddelen die recent registratie tot de markt verkregen hebben, is de beoordelings-procedure ook van toepassing bij wijzigingen van de opname van middelen die voor het GVS beoordeeld zijn. Hierbij kan de claim van de registratiehouder dezelfde zijn of juist gewijzigd zijn ten opzichte van een eerdere beoordeling. Voor een herbeoordeling zijn altijd nieuwe, gepubliceerde studiegegevens vereist. Zorginstituut Nederland neemt een dossier voor herbeoordeling niet eerder dan 6 maanden na de afronding van de initiële beoordeling in behandeling (zie hoofdstuk 6 Herbeoordeling).

3. Wettelijke procedure

Samenvatting

Samengevat ziet de procedure er als volgt uit. De registratiehouder dient bij de minister van VWS een aanvraag in om een geneesmiddel aan te wijzen als te verzekeren farmaceutische zorg (opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem). Daarbij maakt de registratiehouder gebruik van het GVS-aanvraag formulier. Dit formulier is te downloaden op: <https://www.farmatec.nl/prijsvorming/geneesmiddelenvergoedingssysteem/aanvraag-gvs>

De registratiehouder verschaft aan de minister alle gegevens die voor het nemen van een beslissing over de aanvraag nodig zijn. Indien de overgelegde gegevens onvoldoende zijn, krijgt de registratiehouder de gelegenheid deze aan te vullen. De minister kan de aanvraag ter advisering voorleggen aan Zorginstituut Nederland. Nadat Zorginstituut Nederland de aanvraag heeft beoordeeld en de minister heeft geadviseerd, neemt de minister een beslissing. De wettelijke termijn tussen het in behandeling nemen van de aanvraag en deze beslissing is 90 dagen. De behandeltermijn kan worden stopgezet bijvoorbeeld op het moment dat de registratiehouder wordt gevraagd om aanvullende informatie. De minister deelt de beslissing over het verzoek aan de registratiehouder mee. Daarbij vermeldt de minister het advies van Zorginstituut Nederland, de motivering van de beslissing en welke rechtsmiddelen openstaan. Een besluit tot opname van een middel wordt van kracht door publicatie in de Staatscourant.

Verzekerde prestatie

Het recht van een verzekerde op vergoeding van extramurale geneesmiddelen, is vastgelegd in de polis van zijn zorgverzekeraar. Deze polis is gebaseerd op de Zorgverzekeringswet, het Besluit zorgverzekering en de Regeling zorgverzekering. Een verzekerde heeft recht op een geregistreerd geneesmiddel wanneer de minister het middel heeft aangewezen (heeft geplaatst op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering) en het middel in zijn polis is opgenomen. Hoofdstuk 1, Paragraaf 2 van de Regeling zorgverzekering regelt de daarbij te volgen procedure (zie bijlage 1).

4. Voortraject

4.a. Inleiding

Voortraject

Zorginstituut Nederland biedt de registratiehouder de mogelijkheid tot vrijstelling voor een farmaco-economisch onderzoek (zie paragraaf 4.b), een wetenschappelijk advies (zie paragraaf 4.c), en tot een vooroverleg over alle aspecten van een voorlopig dossier (zie paragraaf 4.d). Het wetenschappelijk advies en het vooroverleg over het proefdossier bieden geen garantie dat in de loop van de procedure de Wetenschappelijke Adviesraad geen aanvullende gegevens zal vragen, maar de kans hierop neemt wel aanzienlijk af.

4.b. Vrijstelling farmaco-economische evaluatie

Vrijstellingsbeleid farmaco-economie algemeen

Voor opname van een geneesmiddel op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (hierna: Rzv) en voor uitbreiding van de nadere voorwaarden van een middel dat al op bijlage 1A of 1B van de Rzv staat, is een farmaco-economische evaluatie verplicht.

In individuele gevallen kan Zorginstituut Nederland echter vrijstelling verlenen voor de verplichting tot een uitgebreide farmaco-economische evaluatie. De registratiehouder dient hiervoor schriftelijk een verzoek in bij het Zorginstituut.

Geneesmiddelen waarvan het verwachte kostenbeslag op enig moment over een periode van drie jaar na marktintroductie niet meer dan € 10.000.000 per jaar zal bedragen, kunnen in aanmerking komen voor vrijstelling. Dit geldt zowel voor 'gewone' geneesmiddelen als voor weesgeneesmiddelen.

Kostenbeslag van minder dan € 10.000.000 per jaar

De grens van € 10.000.000 per jaar geldt niet uitsluitend voor de indicatie die op dat moment voorligt; eventuele latere indicatie-uitbreidingen worden hierbij ook meegerekend. De achtergrond is dat Zorginstituut Nederland tracht de complete budget impact in kaart te brengen. Het is dan ook niet de bedoeling dat aanvragers overgaan tot het opsplitsen van (deel)indicaties binnen een aanvraag met het doel daarvoor een vrijstelling aan te vragen. Bij de berekening van het kostenbeslag worden, indien relevant en praktisch uitvoerbaar, eventuele besparingen door substitutie van andere geneesmiddelen in kaart gebracht. Zowel de eventuele meerkosten met en zonder substitutie zullen worden berekend.

Procedure aanvraag

De registratiehouder doet schriftelijk een verzoek aan Zorginstituut Nederland voor een vrijstelling voor een farmaco-economische evaluatie. Het verzoek bevat in ieder geval:

- de geregistreerde indicatie(s) waarvoor vrijstelling wordt aangevraagd;

- onderbouwing van het aantal patiënten dat met het geneesmiddel kan worden behandeld;
- de prijs van het geneesmiddel;
- de duur van de behandeling;
- de claim voor therapeutische waarde;
- de verwachte budget impact van het geneesmiddel;
- de beschikbaarheid van andere behandelmethoden.

Tijdstip aanvraag Om vertraging te voorkomen dient de aanvraag tot vrijstelling voorafgaand aan het vooroverleg goedgekeurd te zijn. Bij afwijzing van de vrijstelling moet namelijk alsnog een farmaco-economische evaluatie aan het proefdossier worden toegevoegd alvorens het in behandeling kan worden genomen. Indien dit niet op tijd toe te voegen is, dan moet het vooroverleg uitgesteld worden.

Het is daarom aan te raden om de aanvraag tot vrijstelling uiterlijk twee maanden voordat u een vooroverleg met het Zorginstituut wilt hebben in te dienen. Hiermee beperkt u het risico op vertraging van het vooroverleg. Het is aan de aanvrager om te bepalen of dit risico reëel is.

Vrijstelling Indien het Zorginstituut de vrijstelling verleent, stelt de aanvrager in plaats van een farmaco-economische evaluatie, een uitgebreide budget impact analyse op. Het formulier daarvoor is te vinden op de website. Het feit dat een ontheffing voor het indienen van een farmaco-economische evaluatie verleend wordt, betekent niet dat kosteneffectiviteit geen rol meer speelt bij de uiteindelijke oordeels- en besluitvorming.

4.c. Wetenschappelijk advies

Wetenschappelijk advies Registratiehouders van geneesmiddelen kunnen bij Zorginstituut Nederland een wetenschappelijk advies aanvragen voordat zij een formele aanvraag voor opname in het GVS indienen. Middels het wetenschappelijke advies kan Zorginstituut Nederland eventuele nadelen en tekortkomingen in beeld brengen ten aanzien van de standaard- of gebruikelijke behandeling en de klinische belangrijke uitkomstmaten. Daarnaast biedt het advies de mogelijkheid om methodologische problemen bij de toepassing van de farmaco-economische richtlijnen vooraf naar voren te brengen en te bespreken. Het wetenschappelijk advies zal altijd aan een eventueel vooroverleg over het proefdossier voorafgaan.

Met het wetenschappelijk advies kan een vergoedingsdossier optimaal samengesteld worden, waarmee vertragingen in de latere procedure zoveel mogelijk kunnen worden voorkomen, bijvoorbeeld door het ontbreken van essentiële gegevens. Het wetenschappelijk

advies kan drie jaar tot ongeveer drie maanden vóór de verwachte registratie worden aangevraagd. Zorginstituut Nederland geeft het wetenschappelijk advies schriftelijk af en vraagt daarbij zonedig advies aan de WAR.

Zorginstituut Nederland adviseert volgens de geldende stand van de wetenschap en praktijk en in overeenstemming met de geldende richtlijnen. Zorginstituut Nederland kan echter niet vooruitlopen op het uiteindelijke oordeel. Aan een wetenschappelijk advies kunnen dan ook geen rechten worden ontleend.

**Onderwerpen
wetenschappelijk
advies**

Bij een wetenschappelijk advies kunnen de volgende onderwerpen nader overlegd worden:

- keuze van de standaard- of gebruikelijke behandeling,
- de relevante uitkomstmaten,
- de opzet en methodologie van het farmaco-economisch onderzoek.

De beschrijvingen van deze onderwerpen staan in hoofdstuk 5.a.2. Vereiste gegevens.

**Aanvraag-
procedure
wetenschappelijk
advies**

Het initiatief voor de aanvraag van een wetenschappelijk advies ligt bij de registratiehouder. De aanvraagprocedure is als volgt:

1. De registratiehouder stuurt het volledig ingevulde aanvraagformulier met bijbehorende documentatie in viervoud op schrift naar de secretaris van de WAR – commissie geneesmiddelen bij Zorginstituut Nederland (zie contact gegevens). Het aanvraagformulier is te vinden op www.zorginstituutnederland.nl.
2. Na beoordeling ontvangt de registratiehouder binnen tien werkdagen bericht over de afhandeling.
3. De secretaris van de WAR kan verzoeken om een bijeenkomst met de registratiehouder. Deze vindt dan plaats tussen drie en vijf weken na binnenkomst van de aanvraag en duurt maximaal anderhalf uur. Namens Zorginstituut Nederland zijn een adviseur met aandachtsgebied farmacotherapie/farmaco-economie en de secretaris van de WAR aanwezig. Uiterlijk twee weken voor de geplande datum moet een lijst van aanwezigen van de kant van de registratiehouder zijn aangeleverd en voldaan zijn aan punt 1.
4. Als er onduidelijkheden bestaan over de standaard- of gebruikelijke behandeling of de effectparameters kan Zorginstituut Nederland aan wetenschappelijke verenigingen advies vragen over de standaard- of gebruikelijke behandeling of de (eventuele

actualisering van) richtlijnen.

5. Na accordering door de WAR stuurt Zorginstituut Nederland het wetenschappelijk advies schriftelijk op. Hierbij wordt gestreefd naar een verzending binnen zes weken na de aanvraag of de bijeenkomst.

4.d. Vooroverleg

Procedure vooroverleg

Op het moment dat de registratiehouder de positieve opinie van de CHMP of het CBG binnen heeft is het mogelijk het proefdossier af te ronden en in te dienen. Het initiatief voor een vooroverleg met Zorginstituut Nederland ligt bij de registratiehouder. De registratiehouder moet ervoor zorgen dat vier exemplaren van het proefdossier in het bezit zijn van Zorginstituut Nederland voordat een afspraak kan worden gemaakt. Zonder proefdossier is een afspraak voor vooroverleg niet mogelijk.

Doel van het vooroverleg is te komen tot een zo compleet en goed mogelijk vergoedingsdossier. Compleet wil zeggen dat het dossier alle gegevens bevat die voor het nemen van een beslissing door de minister noodzakelijk zijn. De registratiehouder is verantwoordelijk voor de samenstelling van het dossier.

Zorginstituut Nederland adviseert welke gegevens op basis van de claim van de registratiehouder deel moeten uitmaken van het dossier om zo te komen tot een optimale samenstelling. In het vooroverleg wijst Zorginstituut Nederland de aanvrager op aandachtspunten inzake de onderlinge vervangbaarheid, therapeutische waarde en doelmatigheid van het geneesmiddel. Tevens duidt Zorginstituut Nederland mogelijke valkuilen aan. Aan de uitspraken van Zorginstituut Nederland kunnen geen rechten worden ontleend. Binnen twee weken na het overleg zal een schriftelijke reactie volgen.

Schriftelijk commentaar

Schriftelijk commentaar van Zorginstituut Nederland op het proefdossier is ook zonder vooroverleg mogelijk, echter alleen bij geneesmiddelen met een 1A-claim.

Vervroegde beoordeling

Bij een vervroegde beoordeling krijgt de registratiehouder de gelegenheid al vóór het positieve oordeel van het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) een proefdossier in te dienen (zie de alinea vervroegde beoordeling in 5.a.1. Formele aanvraag bij VWS). Uiteraard ligt ook hier de verantwoordelijkheid voor de samenstelling van het dossier bij de registratiehouder.

**Vooroverleg
aanbevolen**

Het is niet verplicht om het hierboven beschreven voortraject rond de dossiersamenstelling te doorlopen. Het is ook mogelijk om zonder vooroverleg een aanvraag in te dienen. Het vooroverleg is echter wel sterk aan te bevelen, omdat daarmee grotendeels valt te voorkomen dat opschorting van de procedure nodig is vanwege het ontbreken van relevante gegevens.

5. Officiële beoordeling

5.a. Indienen van een formele aanvraag

5.a.1. Formele aanvraag bij VWS

Start procedure

De formele aanvraag voor opname in het GVS kan starten zodra de registratiehouder in het bezit is van een bewijs van toelating van het geneesmiddel tot de markt (nl. een bewijs dat het door de EMA is goedgekeurd of het gewaarmerkt registerblad). Een uitzondering hierop bestaat voor geneesmiddelen die in het kader van de centrale Europese registratieprocedure een handelsvergunning hebben gekregen middels een versnelde procedure (accelerated marketing authorisation). Zie "vervroegde beoordeling". De minister van VWS stuurt de registratiehouder een ontvangstbevestiging nadat het dossier als compleet is beoordeeld.

De aanvraag bij Zorginstituut Nederland dient alle noodzakelijke gegevens te bevatten voor het nemen van een beslissing over opname van het geneesmiddel in het zorgpakket. Zorginstituut Nederland beoordeelt of het dossier compleet is. In paragraaf 5.a.2. staan de eisen voor de samenstelling van het vergoedingsdossier. Na binnenkomst van de aanvraag en wanneer de overgelegde gegevens voldoende zijn, ontvangt de registratiehouder een ontvangstbevestiging van Zorginstituut Nederland. Indien de overgelegde gegevens onvoldoende zijn, stelt Zorginstituut Nederland de registratiehouder na 5 werkdagen maar in ieder geval binnen twee weken na ontvangst op de hoogte, voorzien van een toelichting welke aanvullende gegevens nodig zijn.

Geldige aanvragen, die vóór de 25ste van de maand zijn ingediend, worden in beginsel in de uitvoeringstoets (= het officiële verzoek van de minister aan Zorginstituut Nederland om geneesmiddelen te toetsen) van de volgende maand meegenomen.

Verkorte procedure

Aanvragen voor generieke en parallel geïmporteerde producten, evenals nieuwe doseringssterkten en vergelijkbare farmaceutische vormen van reeds op bijlage 1A en 1B opgenomen geneesmiddelen kunnen via de verkorte procedure worden afgehandeld. Dit houdt in dat de registratiehouder kan volstaan met het indienen van een beknopt dossier in tweevoud bij de minister die hierover beslist zonder voorafgaande toetsing door Zorginstituut Nederland. De minister informeert de aanvrager schriftelijk over het genomen besluit. Indien de registratiehouder van mening is in aanmerking te komen voor de verkorte procedure kan hij/zij dit voorleggen aan VWS.

**Vervroegde
beoordeling**

Voor bepaalde geneesmiddelen bestemd voor levensbedreigende en ernstig invaliderende aandoeningen met een progressief verloop, is een vervroegde beoordeling mogelijk. Voorwaarde is dat voor de genoemde aandoeningen nog geen andere geneesmiddelen beschikbaar zijn. Daarnaast gaat het alleen om geneesmiddelen waarvan de CHMP (op basis van artikel 14, negende lid, van Verordening 726/2004) een handelsvergunning heeft verleend na het doorlopen van een versnelde procedure (accelerated procedure).

De aanvraag voor deze middelen kan reeds starten zodra deze een positief oordeel van de CHMP hebben gekregen. Om in aanmerking te komen voor vervroegde beoordeling is toestemming van de minister nodig. Hiertoe dient schriftelijk een verzoek bij het ministerie van VWS te worden ingediend, met een afschrift aan Zorginstituut Nederland. Voor het overige verschilt de procedure niet van andere aanvragen.

**Verzoek
uitbreiding
nadere
voorwaarden**

De vergoedingsaanvraag voor een geneesmiddel bij (uitbreiding met) een nieuwe indicatie, terwijl al eerder vergoeding is verkregen voor één of meer andere indicaties, valt eveneens te beschouwen als een verzoek tot beoordeling, maar dan beperkt tot de nieuwe indicatie en bijlage 2. De aanvraag dient ook dan plaats te vinden volgens de beschreven procedure.

5.a.2. Vereiste gegevens

**Claim
registratiehouder**

Leidraad bij de beoordeling voor de plaats in het GVS is een gemotiveerd voorstel met betrekking tot de groepsindeling en, indien van toepassing, de standaarddosering gebaseerd op WHO-publicaties over DDD en ATC en op relevante literatuur (zie therapeutische waarde pagina's 14-15).

De samenstelling van het dossier is mede afhankelijk van de claim ten aanzien van de onderlinge vervangbaarheid van het geneesmiddel (zie farmaco-economisch onderzoek).

**Farmaco-
economisch
onderzoek**

Farmaco-economisch onderzoek is vereist voor de volgende aanvragen:

1. voor opname van een nieuw middel op bijlage 1B.
2. voor uitbreiding van de nadere voorwaarden van een middel dat al op bijlage 1A of 1B staat.

In sommige gevallen kan de registratiehouder bij Zorginstituut Nederland een verzoek tot vrijstelling voor farmaco-economisch onderzoek indienen (zie 4.b. Vrijstelling farmaco-economisch onderzoek).

In het farmaco-economisch onderzoek moet de

registratiehouder van dezelfde vergelijkende behandeling uitgaan als bij de claim voor de therapeutische waarde. Ook de omschrijving van specifieke categorie patiënten waarvoor een meerwaarde wordt geclaimd is van belang.

Het farmaco-economisch onderzoek dient uitgevoerd te worden in overeenstemming met de geldende 'richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg' en de daarbij behorende verdiepingmodule 'kostenhandleiding'. Beide publicaties zijn beschikbaar op www.zorginstituutnederland.nl.

Patiëntenpopulatie

Het beste bewijs voor het bepalen van de relatieve werkzaamheid of effectiviteit is onderzoek waarbij in dezelfde populatie het geneesmiddel direct is vergeleken met de standaard- of gebruikelijke behandeling in de juiste dosering. Als een directe vergelijking niet mogelijk is, zal Zorginstituut Nederland een indirecte vergelijking maken.

Ongeacht of de registratiehouder een therapeutische meerwaarde en/of doelmatigheid claimt bij slechts één subpopulatie, dient hij/zij tevens gegevens te overleggen ten behoeve van de beoordeling van de therapeutische waarde voor de gehele geïndiceerde (geregistreerde) populatie.

Vergelijking standaard- of gebruikelijke behandeling

Essentieel om de therapeutische waarde van een nieuw geneesmiddel te kunnen vaststellen, is een vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling. De standaardbehandeling is de behandeling die in de dagelijkse praktijk als eerste keus wordt gezien en waarvan de effectiviteit is bewezen. Deze kan bestaan uit één of meer geneesmiddel(en) of behandeling(en) met een gelijksoortig indicatiegebied als het nieuwe geneesmiddel.

Voor vaststelling van de standaard- of gebruikelijke behandeling vormen de geregistreerde indicaties van de geneesmiddelen het uitgangspunt. Ook van belang zijn geneesmiddelen die niet voor de betreffende indicatie zijn geregistreerd, maar die daarbij wel in de praktijk worden toegepast. Indien nodig raadpleegt Zorginstituut Nederland hierbij (organisaties van) behandelaren en patiënten.

In het voorstel voor vergoeding dient de registratiehouder duidelijk aan te geven met welke ander(e) beschikbare middel(en) c.q. behandeling(en) het nieuwe geneesmiddel is vergeleken. Het is van belang om de keuze van de vergelijkende behandeling te motiveren en daarbij zoveel mogelijk aan te sluiten bij algemeen geaccepteerde richtlijnen en protocollen. Indien ook een farmaco-economische evaluatie is toegevoegd, is het noodzakelijk

om van dezelfde vergelijkende behandeling uit te gaan.

Relevante uitkomstmaten

Naast de vergelijking met de juiste standaard- of gebruikelijke behandeling is het van belang dat duidelijkheid bestaat over de relevante uitkomstmaten die nodig zijn voor het vaststellen van de therapeutische waarde.

In het voorstel dient de registratiehouder aan te geven van welke effectmaten is uitgegaan ten aanzien van de effectiviteit. Indien ook een farmaco-economische evaluatie is toegevoegd, dienen de daarin gebruikte gezondheidstoestanden aan te sluiten bij de voor de therapeutische waardebeoordeling gehanteerde effectmaten.

Voorwaarden registratie

Aan de registratie van een geneesmiddel worden door de registratieautoriteiten soms voorwaarden verbonden. Zo verbindt de EMA aan een registratie 'in uitzonderlijke omstandigheden' de voorwaarde dat de registratiehouder een gespecificeerd onderzoek uitvoert. Zorginstituut Nederland kan indien nodig om aanvullende onderzoeksgegevens vragen voor de beoordeling.

Therapeutische waarde

Criteria

Voor de definitie en beoordelingscriteria van de therapeutische waarde: zie het Farmacotherapeutisch Kompas, hoofdstuk WAR-criteria voor beoordeling therapeutische waarde (tevens beschikbaar in bijlage 2 van deze procedure)¹. Voor de indiening dient gebruik te worden gemaakt van het "Format farmacotherapeutisch dossier voor (her)beoordeling van extramurale geneesmiddelen (GVS)"² dat te vinden is op de website van Zorginstituut Nederland (zie ook "instructies voor aanlevering farmaceutische dossiers"³). Aangezien het format kan wijzigen, raadt Zorginstituut Nederland aan om voor elke nieuwe aanvraag het format opnieuw te downloaden.

Literatuursearch

In het vergoedingsdossier dient een beschrijving te zijn opgenomen van de door de registratiehouder uitgevoerde literatuursearch (zie voor richtlijnen bijvoorbeeld http://www.york.ac.uk/inst/crd/finding_studies_systematic_reviews.htm). In de beschrijving van de zoekstrategie moeten voor elk van de gebruikte gegevensbestanden (Pubmed, Cochrane) de gehanteerde zoektermen en selectiecriteria, de datum van de search, en de doorzochte jaargangen zijn aangegeven. Het is nodig om minimaal te zoeken op geneesmiddelnaam (generiek en merk) van zowel het middel waarvoor vergoeding is aangevraagd als van de gekozen vergelijkende behandeling(en).

Meest recente gegevens

Het is een verplichting de meest recente, gepubliceerde onderzoeksgegevens bij te sluiten.

Relevante gegevens

De volgende gegevens zijn relevant voor de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid en de therapeutische waarde van een geneesmiddel:

- de Summary of Product Characteristics (SmPC) van het registratiedossier van het European Medicines Agency (EMA) of het CBG/MEB.
- Het Europees of Nationaal openbaar beoordelingsrapport (EPAR/NPAR).
- De in medisch-farmaceutische kringen gebruikelijke farmacologische en farmacotherapeutische handboeken (bv. Martindale, Nederlandse leerboeken, Informatorium Medicamentorum).
- WHO-publicaties over DDD en ATC.
- Meta-analyses, systematische overzichten, observationele onderzoeken en verslagen van klinische onderzoeken mits gepubliceerd in tijdschriften met 'peer review' die in medisch-farmaceutische kringen als betrouwbare informatiebronnen gelden.
- Richtlijnen, ontwikkeld door onafhankelijke Nederlandse organisaties, zoals het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Indien Nederlandse richtlijnen ontbreken kunnen buitenlandse richtlijnen relevant zijn indien deze door de Nederlandse beroepsgroepen als standaard gebruikt worden.
- Gebruiksgegevens uit het buitenland, met vermelding van de gebruikte databank en voor zover afkomstig uit landen met een goede post-marketing surveillance (PMS-structuur).

Niet relevante gegevens

In principe worden de volgende gegevens niet in de beoordeling betrokken:

- Verslagen van dierexperimenteel onderzoek.
- Klinische onderzoeken, gepubliceerd in supplementen van tijdschriften zonder 'peer review'.
- Opinieverklaringen van deskundigen, geraadpleegd door de registratiehouder.
- 'Expert reports' gebruikt bij de registratie, tenzij geen EPAR/NPAR ter beschikking staat.
- 'Abstracts'.
- 'Posters'.
- 'Proceedings'.
- 'Data on file'.

Ongepubliceerde gegevens

Ongepubliceerde onderzoekverslagen kunnen alleen bij een eerste beoordeling betrokken worden indien de registratiehouder de volledige onderzoeksgegevens in een gemakkelijk analyseerbare vorm ter beschikking stelt en indien hieruit ten behoeve van het opstellen van het WAR 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 effectiviteit op klinische parameters.
- en de bijwerkingen.

Ongepubliceerde gegevens zijn nog niet eerder beoordeeld of onderworpen aan peer-review, daarom is de bewijskracht van gepubliceerd materiaal altijd hoger dan dat van ongepubliceerd materiaal.

Kosteneffectiviteit

Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek

Bij een geclaimde therapeutische meerwaarde dient een farmaco-economische evaluatie en een budget impact analyse te zijn bijgevoegd. Het farmaco-economisch onderzoek dient in overeenstemming met de geldende 'richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek' en de bijbehorende 'handleiding voor kostenonderzoek' te zijn uitgevoerd en gerapporteerd.^{4,5}

Nederlands

De farmaco-economische evaluatie kan in zowel het Nederlands als Engels worden opgesteld, maar de Nederlandse taal heeft de voorkeur.

Format

Bij het opstellen van het farmaco-economische dossier en de budget impact analyse dient gebruik gemaakt te worden van de hiervoor beschikbare formats, welke te vinden zijn op www.zorginstituutnederland.nl.^{6,7}

Uitvoerder

Het moet transparant zijn wie de farmaco-economische evaluatie heeft uitgevoerd en wat de relatie is tussen de opdrachtgever en de uitvoerder(s).

Elektronisch model

In bijlage 6 van de "Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek" zijn rapportage eisen voor farmaco-economische evaluaties geformuleerd. In aanvulling daarop dient, indien gebruik is gemaakt van modelleringstechnieken, de gedeblokkeerde elektronische versie van het model in 24-voud op USB stick te zijn bijgevoegd. In de rapportage dient een specificatie van de in het model gebruikte overgangskansen te zijn opgenomen. Daarbij is de bronvermelding (in tabelvorm) van belang.

5.a.3. Aanlevering gegevens

Standaard indeling

De registratiehouder dient gebruik te maken van het "Format farmacotherapeutisch dossier voor (her)beoordeling van extramurale geneesmiddelen (GVS)" (te vinden op www.zorginstituutnederland.nl) en in het vergoedingsdossier de volgende zaken op te nemen:

1. Een inhoudsopgave.
2. Een volledig ingevuld "aanvraagformulier GVS" (zie: <https://www.farmatec.nl/prijsvorming/geneesmiddelenvergoedingssysteem/aanvraag-gvs>)
3. Een gemotiveerd voorstel met betrekking tot de GVS-groepsindeling, standaarddosis, vergelijkende behandeling, gebruikte effectmaten en therapeutische waarde.
4. Het gewaarmerkte registerblad of bewijs dat het door de EMA is goedgekeurd en de "Summary of Product Characteristics" (SmPC).
5. Het EPAR/NPAR.
6. Budget impact analyse (indien van toepassing).
7. Een farmaco-economische dossier (indien van toepassing), inclusief informatie over de uitvoerder(s) van de farmaco-economische evaluatie en de relatie tussen de opdrachtgever en uitvoerder(s).
8. Een beschrijving en de resultaten van de literatuursearch.
9. De literatuurlijsten in het gemotiveerde voorstel en in het farmaco-economische dossier, genummerd op volgorde van bespreking, waarbij elke literatuurreferentie een apart genummerd tabblad krijgt. Alle besproken publicaties dienen in het dossier aanwezig te zijn. Literatuur die uitsluitend betrekking heeft op het farmaco-economisch dossier kan elektronisch aangeleverd worden. Voor het farmacotherapeutisch dossier dient de volgende informatie op papier aangeleverd te worden:
 - Alle relevante klinische studies van het te beoordelen middel en de vergelijkende behandeling(en) (gepubliceerd of in compacte analyseerbare vorm), incl. reviews/meta-analysen en relevante richtlijnen van de beroepsgroep dienen op papier toegevoegd te worden;
 - De EPAR (op papier) dient onderdeel te zijn van het dossier;
 - De SmPC (op papier) dient onderdeel te zijn van het dossier.

Overige referenties mogen op USB stick worden aangeleverd (in 24-voud, waarvan 4 meegeleverd in de 4 papieren dossiers). Verder dienen de literatuurlijst alsmede de farmacotherapeutische en farmaco-economische dossiers zowel in papieren versie als ook op USB stick te worden aangeleverd.

Als achtergrondinformatie voor het farmaco-economische dossier zijn:

1. Technische appendices behorend bij het farmaco-economische dossier, indien van toepassing: exemplaren

van vragenlijsten en meetinstrumenten, technische specificaties van het in de farmaco-economische evaluatie gebruikte model etc.

2. Publicaties waarnaar verwezen wordt in het farmaco-economische dossier, maar die niet zijn opgenomen in het vergoedingsdossier.

Aanlevering

Ten behoeve van de verzending van de vergaderstukken naar de leden van de Wetenschappelijke Adviesraad, dient de registratiehouder zo compact mogelijke dossiers aan te leveren. Dubbelzijdige kopieën (A4 formaat) zijn vereist. Bij dunne dossiers gaat de voorkeur uit naar een snelhechter. Tevens dient de registratiehouder alle onderdelen en individuele publicaties te scheiden door tabbladen.

De registratiehouder dient één exemplaar van het vergoedingsdossier en een USB-stick te sturen naar het ministerie van VWS (CIBG, Afdeling RK-4 / Farmatec) en 4 exemplaren rechtstreeks naar Zorginstituut Nederland. Tevens dient de aanvrager alle informatie (inclusief de vergoedingsaanvraag, de budget impact analyse, de farmaco-economische evaluatie, de achtergrondinformatie en het model) van het dossier ook in 24 voud op USB stick te leveren. Dossiers dienen te worden aangeleverd in dozen van maximaal 10 kg. De postkamer neemt hogere gewichten niet in ontvangst. Indien de verzending aan Zorginstituut Nederland meerdere dozen omvat, gelieve op elke doos de inhoud ervan aan te geven.

Incomplete dossiers

De registratiehouder is verantwoordelijk voor het aanleveren van complete vergoedingsdossiers. Mocht bij de aanvraag het ministerie van VWS en/of Zorginstituut Nederland van mening zijn dat de aangeleverde dossiers niet compleet zijn, dan dient de registratiehouder zelf te zorgen voor vervanging of aanvulling van de al aangeleverde dossiers.

5.b. Het Zorginstituut Nederland advies

Er is binnen Zorginstituut Nederland sprake van twee aan elkaar gerelateerde, opeenvolgende beoordelingstrajecten: het WAR traject en het traject Zorginstituut Nederland bestuur (zie 5.b.1. en 5.b.2.).

5.b.1. WAR traject

Rapport met bijlagen van de Wetenschappelijk e Adviesraad

Na ontvangst van het verzoek van de minister begint daadwerkelijk de beoordeling van het nieuwe geneesmiddel. Rapporten worden door adviseurs van het Zorginstituut Nederland opgesteld en vervolgens na advisering door de WAR vastgesteld.

GVS-rapport

De eerste stap in de beoordeling is of een middel geclusterd kan worden. Dit wordt gedaan aan de hand van de GVS-criteria. De uitkomst hiervan wordt beschreven in het GVS-rapport. De GVS-criteria staan vermeld in de Regeling zorgverzekering artikel 2.40. Indien het geneesmiddel niet onderling vervangbaar is en daarom niet geclusterd kan worden, vindt vervolgens beoordeling plaats van het geneesmiddel op een aantal criteria die van belang zijn voor eventuele opname in het GVS. Deze criteria zijn de therapeutische waarde, de onderbouwing van de doelmatigheid en de kostenconsequenties van opname in het GVS, welke te vinden zijn in respectievelijk het farmacotherapeutisch (FT) rapport, het farmaco-economisch (FE) rapport en de budget impact analyse (BIA). Het Zorginstituut wordt daarbij geadviseerd door de WAR. In het GVS-rapport wordt ingegaan op de argumenten van de registratiehouder voor de plaats in het GVS.

Farmaco- therapeutisch rapport

De claim van de fabrikant over de therapeutische waarde wordt besproken in het farmacotherapeutisch rapport. Het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van het geneesmiddel wordt zonodig na overleg met externe deskundigen opgesteld. De daarbij te volgen systematiek staat beschreven in het hoofdstuk "WAR-criteria voor beoordeling therapeutische waarde" in het Farmacotherapeutisch Kompas. (zie ook bijlage 2). Dit rapport bevat op een systematische en transparante wijze het oordeel over de therapeutische waarde, onderbouwd met verwijzingen naar de literatuur.

Farmaco- economisch rapport

Het farmaco-economisch rapport bevat een bespreking van de door de registratiehouder uitgevoerde farmaco-economische evaluatie. Naast een oordeel of het onderzoek is uitgevoerd in overeenstemming met de richtlijnen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg, staat het rapport stil bij de feiten en onzekerheden die voor het besluit van de minister relevant zijn. De conclusie gaat in op

de vraag of de claim van de registratiehouder met betrekking tot de kosteneffectiviteit van voldoende methodologische kwaliteit is, de onzekerheid niet te groot is en de berekende ICER niet hoger is dan de voor de betreffende aandoening relevante referentiewaarde in de overlegde farmaco-economische evaluatie.

Kosten

Het uitgangspunt voor de berekening van de kosten van een geneesmiddel is de officiële vergoedingsprijs, zoals vermeld in de G-standaard van Z-index. Indien het middel nog niet in de G-standaard is opgenomen, geldt de prijs die door de registratiehouder op het GVS-formulier vermeld is.

Budget impact analyse

Op basis van de in het GVS-formulier verstrekte gegevens en de overgelegde farmaco-economische evaluatie stelt het Zorginstituut een budget impact analyse op. Bij het bepalen van de budget impact wordt met een verscheidenheid aan factoren rekening gehouden. Uitgangspunt is dat een schatting plaatsvindt van de gevolgen voor de kosten bij gebruik in de dagelijkse praktijk. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie van de huidige behandeling, en marktpenetratie. De kosten en besparingen die sterk afhankelijk zijn van de effectiviteit van het geneesmiddel, zoals uitgestelde operaties of een verminderd arbeidsverzuim, zijn met name van belang voor het farmaco-economisch dossier.

Vergadering WAR over conceptrapporten

De WAR bespreekt de conceptrapporten en het dossier van de registratiehouder. Na bespreking in de WAR worden de rapporten in concept vastgesteld, waarna ze voor commentaar vertrouwelijk worden voorgelegd aan de registratiehouder en eventueel aan overige belanghebbende partijen.

Commentaarronde belanghebbende partijen

Belanghebbende partijen kunnen zijn de organisaties van behandelaren, patiënten en zorgverzekeraars. De WAR adviseert of en van welke veldpartijen een reactie gevraagd wordt. Om het commentaar van de geraadpleegde partijen in de eerstvolgende vergadering te kunnen bespreken is de reactietermijn veelal beperkt tot 5 werkdagen. Indien de reactietermijn wordt overschreden door de registratiehouder, treedt een verlenging op van het beoordelingstraject van 30 dagen. Tevens bestaat voor de registratiehouder de mogelijkheid om een klokstop van maximaal 90 dagen aan te vragen.

Klokstop

Wanneer in de vergadering van de WAR blijkt dat voor de beoordeling nog aanvullende gegevens van de registratiehouder nodig zijn, dan wordt deze hiervan schriftelijk in kennis gesteld. Er vindt dan opschorting van

de aanvraagprocedure plaats totdat de gevraagde gegevens zijn ontvangen (zie: Regeling zorgverzekering artikel 2.50). Als de fabrikant nieuwe gepubliceerde gegevens wil aanleveren, die betrekking hebben op vragen van de WAR bestaat de mogelijkheid tot verlenging van de klokstop. Anders zal de WAR wanneer de gegevens na drie maanden nog niet zijn aangeleverd de beoordeling afronden en zal Zorginstituut Nederland de rapporten ongewijzigd vaststellen.

Daarnaast heeft Zorginstituut Nederland de mogelijkheid om een klokstop in te stellen of te verlengen als de reactie van veldpartijen vertraagd zijn doch onontbeerlijk wordt geacht.

Gewijzigde omstandigheden

Mocht er tijdens de procedure sprake zijn van een wijziging in de omstandigheden (bv. indicatie uitbreiding, prijswijzigingen) die relevant kunnen zijn voor de beoordeling, dan dient de registratiehouder hierover contact op te nemen met Zorginstituut Nederland (zie hoofdstuk 7.3 Contactpersonen).

Vergaderdata

De WAR vergadert, behoudens uitzonderingen, iedere vierde maandag van de maand. De vergaderingen van de WAR zijn besloten.

Farmacotherapeutisch Kompas

Het door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgestelde FK-advies wordt als bijlage geleverd bij het farmacotherapeutisch rapport. Dit advies betreft de plaats van elk geneesmiddel ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen een indicatiegebied. Dit FK-advies is gericht op de voorschrijver en wordt opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Inhoudelijk oordeel

Na bespreking van het commentaar van belanghebbenden in de WAR stelt het Zorginstituut de definitieve rapporten vast.

De WAR adviseert het Zorginstituut over de therapeutische waarde, de onderbouwing van de kosteneffectiviteit en de budget impact bij opname van het middel in het pakket.

Het bestuur van Zorginstituut Nederland stelt vervolgens het definitieve advies aan de minister vast (zie 5.b.2. traject Zorginstituut Nederland bestuur) en stuurt dit ter kennisgeving aan de registratiehouder. In de regel neemt de Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland het advies van de WAR over in zijn adviesrapport aan de minister.

Het reglement van de Wetenschappelijke Adviesraad is te vinden op de website van Zorginstituut Nederland.

5.b.2. Traject bestuur Zorginstituut Nederland

Op basis van het advies van de WAR stelt het bestuur van Zorginstituut Nederland het definitieve advies over de opname van een geneesmiddel in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) vast. Hierbij betreft Zorginstituut Nederland naast het inhoudelijke oordeel van de WAR ook andere maatschappelijk en bestuurlijk relevante aspecten. Als pakketbeheerder geeft Zorginstituut Nederland een beargumenteerd advies aan de minister van VWS om het geneesmiddel al dan niet in het pakket op te nemen, eventueel de clusterindeling en indien nodig suggesties voor het verbinden van nadere indicatievoorwaarden aan de vergoeding.

Advies aan de minister

De aanbiedingsbrief waarin het definitieve advies aan de minister is opgenomen, bevat niet alleen informatie over de uitkomsten van het WAR-traject. Ook overwegingen van beleidsmatige, bestuurlijke of maatschappelijke aard kunnen onderdeel van het advies zijn. Deze aspecten behoren tot de integrale beoordeling door Zorginstituut Nederland in het kader van zijn bestuurlijke verantwoordelijkheid waar het gaat om het ontwikkelen en het borgen van de publieke randvoorwaarden van het zorgverzekeringsstelsel.

ACP

Om de maatschappelijke afwegingen bij een voorgenomen advies te belichten heeft de minister van VWS de Adviescommissie Pakket (ACP) ingesteld.⁸ Deze heeft als taak het bestuur van Zorginstituut Nederland te adviseren over de maatschappelijke consequenties bij een pakketadvies. De vergaderingen van de ACP zijn openbaar. Een week voor de vergadering is de agenda van de commissie te vinden op de website van Zorginstituut Nederland.

Het "reglement van de Adviescommissie Pakket" is te downloaden van de website van Zorginstituut Nederland (www.zorginstituutnederland.nl).⁸

De afhandeling van het traject bestuur van Zorginstituut Nederland kent meerdere varianten, namelijk namens de raad van bestuur (RvB), via de RvB en met of zonder ACP advies.

Namens de Raad van Bestuur

Bij deze variant heeft de voorzitter van de RvB geoordeeld dat hij/zij het traject bestuur van Zorginstituut Nederland van een vergoedingsaanvraag namens de RvB zelf af kan handelen. Dit betreft adviezen die geen discussie oproepen.

Via de Raad van Bestuur

Bij deze variant heeft de voorzitter van de RvB geoordeeld dat het nodig is om de vergoedingsaanvraag te behandelen in de vergadering van de RvB. Dit kan zich voordoen in de volgende gevallen:

- er is mogelijk sprake van procedurele tekortkomingen of onvolkomenheden rondom de beoordeling van dit geneesmiddel door de WAR.
- als een van de leden van de RvB hierom verzoekt, of als bestuurlijke argumenten hiertoe naar het oordeel van de voorzitter aanleiding geven.

Bij een behandeling via de RvB kan de voorzitter van het bestuur de ACP om advies vragen. Dit geldt voor vergoedingsaanvragen die aanleiding kunnen geven tot maatschappelijke discussie (zie reglement Adviescommissie Pakket).

Vergaderingen
Raad van Bestuur

De vergaderingen van de RvB zijn besloten en vinden tweewekelijks plaats. Zodra het advies is vastgesteld en uitgebracht aan de minister, zal Zorginstituut Nederland de definitieve stukken, inclusief (verwijzingen naar) alle bijhorende bijlagen, ter kennisgeving toezenden aan de registratiehouder en al de partijen die hebben gereageerd op een verzoek om commentaar. Tevens vindt publicatie plaats op de website www.zorginstituutnederland.nl.

5.c. Besluitvorming minister

**Publicatie
Staatscourant**

Uitgangspunt voor de besluitvorming door de minister over de vergoedingsaanvraag vormt het advies van Zorginstituut Nederland en de onderliggende rapporten en adviezen van de WAR en in een enkel geval de ACP. De besluiten worden van kracht door wijziging van de Regeling zorgverzekering. Deze wijzigingen staan online gepubliceerd in de Staatscourant samen met andere wijzigingen waarvoor geen toetsing door Zorginstituut Nederland nodig was.

**Publicatie
beslissing**

De minister deelt het besluit schriftelijk aan de registratiehouder mee. Het advies van Zorginstituut Nederland, en het WAR-rapport inclusief bijlagen worden gepubliceerd op de website van Zorginstituut Nederland onder publicaties van WAR-rapporten (zie: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties>)

6. Herbeoordeling

<i>Nieuwe gegevens</i>	Een verzoek tot herbeoordeling van een besluit betreffende een vergoedingsaanvraag kan de registratiehouder uitsluitend schriftelijk indienen bij de minister. Daarbij dient informatie te zijn gevoegd over nieuw gebleken feiten en veranderde omstandigheden. Een verzoek tot herbeoordeling mag alleen gebaseerd zijn op gegevens die zijn gepubliceerd na het indienen van de vorige vergoedingsaanvraag. Dit geldt niet alleen als een dossier is afgewezen op het farmacotherapeutisch deel, maar ook als de farmaco-economie de grond vormde voor afwijzing. De procedure bij een verzoek tot herbeoordeling verloopt verder identiek aan de procedure bij een reguliere vergoedingsaanvraag (zie hoofdstuk 5 Officiële beoordeling).
<i>Verplichting bij wijziging in behandelrichtlijn</i>	De registratiehouder is eveneens verantwoordelijk voor het indienen van een aanvraag voor herbeoordeling als de toepassing van een reeds in het GVS op bijlage 2 opgenomen geneesmiddel op basis van een behandelrichtlijn verandert, <u>binnen</u> de geregistreerde indicatie. Als de bijlage 2 nadere voorwaarden van een reeds in het GVS opgenomen geneesmiddel aangepast moeten worden, is de fabrikant verantwoordelijk voor een aanvraag voor herbeoordeling en voor een farmaco-economisch dossier ter onderbouwing van de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden. Dit geldt zowel voor bijlage 1A als voor bijlage 1B geneesmiddelen. Deze verplichting geldt niet als het een bijlage 1A geneesmiddel betreft waarbij de betreffende aanpassing van de nadere voorwaarden al voor enig ander middel in hetzelfde cluster is opgenomen op bijlage 2.
<i>Tijdstip van het verzoek</i>	Zorginstituut Nederland neemt een dossier voor herbeoordeling niet eerder dan 6 maanden na de afronding van de initiële beoordeling in behandeling.

7. Communicatie

7.a. Onderlinge communicatie

Onderlinge communicatie

Alle partijen (VWS, Zorginstituut Nederland, registratiehouders, voorschrijvers, patiënten en zorgverzekeraars) zijn gebaat bij een vlotte en heldere procedure, liefst met een zo voorspelbaar mogelijke uitkomst. Voor een goed verloop van de procedure is het belangrijk dat er duidelijkheid bestaat over de mate van openbaarheid van de discussie en de wijze waarop de contacten verlopen tussen registratiehouder, het ministerie van VWS en Zorginstituut Nederland.

7.b. Openbaarheid

Vertrouwelijkheid beoordeling

Het is belangrijk om voor het inacht nemen van de vertrouwelijkheid een onderscheid te maken tussen de verschillende fasen waarin de beoordeling zich bevindt.

1. In de fase van ontwikkeling van het geneesmiddel tot het indienen van een proefdossier is het mogelijk dat het ministerie van VWS en Zorginstituut Nederland in het openbaar inhoudelijke discussiepunten formuleren ten aanzien van een nieuw geneesmiddel. Hierbij waken ze ervoor om uitspraken te doen over de mogelijke uitkomsten van de discussie over de therapeutische waarde en de vergoedingsstatus.
2. Op het moment dat het (proef)dossier is ingediend zijn openbare uitspraken over de therapeutische waarde, doelmatigheid en vergoedingsstatus van het geneesmiddel niet meer aan de orde.

De dag na de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad kan de registratiehouder bij de secretaris informeren naar de uitkomsten van de discussie binnen de WAR en naar het vervolg van de procedure. Alle betrokkenen, dus ook de registratiehouder, dienen tijdens de procedure de vertrouwelijkheid ten aanzien van het voorlopige standpunt van de adviesraad in acht te nemen. Dit sluit het desgewenst raadplegen van externe deskundigen door de WAR en de registratiehouder tijdens de procedure echter niet uit. Vanaf 1 januari 2010 zijn delen van de WAR notulen openbaar.

Transparantie

In het belang van transparantie, maakt de WAR bij de advisering alleen gebruik van publieke gegevens in het dossier. Publieke gegevens zijn de gegevens welke door iedere geïnteresseerde zijn in te zien en waaruit citatie op hoofdlijnen mogelijk is. Aangezien het niet mogelijk is om confidentiële informatie te citeren en citatie eventuele publicatie van gegevens in gevaar brengt, kunnen

ongepubliceerde onderzoekverslagen slechts in beperkte mate gebruikt worden (zie 5.a.2. Vereiste gegevens alinea "ongepubliceerde gegevens").

7.c. Contactpersonen

Vaste contactpersonen

Belangrijk is dat de contacten over de beoordelingsprocedure verlopen via vaste contactpersonen: Voor het ministerie van VWS zijn dat vertegenwoordigers namens de directie Geneesmiddelen en Medische Technologie (GMT) en namens de afdeling Farmatec (CIBG).

De contacten met Zorginstituut Nederland verlopen in principe altijd via de secretaris van de Wetenschappelijke Adviesraad of diens plaatsvervangers. Voor vragen over de aanlevering van de dossiers kan men contact opnemen met Zorginstituut Nederland. Het is gewenst dat er namens de registratiehouder één contactpersoon is voor het ministerie van VWS en Zorginstituut Nederland. Bij voorkeur is dit een persoon die binnen het bedrijf de verantwoordelijkheid draagt voor het indienen van de vergoedingsaanvragen.

Gegevens contactpersonen

Ministerie van VWS, Directie GMT:

Mevr. E. Koster

e-mail: geneesmiddelvergoeding@minvws.nl

Mevr. M. Kuijpers

e-mail: geneesmiddelvergoeding@minvws.nl

Dhr. L. Mevius

e-mail: geneesmiddelvergoeding@minvws.nl

Ministerie van VWS, CIBG (RK-4 / Farmatec)

Dr. M.J. van de Velde, afdelingshoofd

tel. (070) 340 7330

e-mail: mj.vd.velde@minvws.nl

Mevr. M.J.A.M. van Breemen, senior adviseur

tel. (070) 340 5038

e-mail: ma.v.breemen@minvws.nl

Zorginstituut Nederland, sector Zorg (Farmacie):

Mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris WAR

e-mail: JEBoer@zinl.nl

Mevr. P. Pasman, plv secretaris WAR

e-mail: PPasman@zinl.nl

Secretariaat van sector Zorg (Farmacie)

tel. (020) 797 8959

fax.(020) 797 8993

e-mail: WARcq@zinl.nl

Referenties

De volgende documenten zijn uitgebracht door Zorginstituut Nederland en via de zoekopdracht te vinden op de website (<http://www.zorginstituutnederland.nl>):

1. WAR-criteria voor beoordeling therapeutische waarde, Diemen, Zorginstituut Nederland, 2010
2. Format farmacotherapeutisch dossier voor (her)beoordeling van extramurale geneesmiddelen. 2016
3. Instructies voor aanlevering farmaceutische dossiers. Diemen, Zorginstituut Nederland, 2016.
4. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen, The Netherlands: Zorginstituut Nederland; 2015.
5. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. In opdracht van Zorginstituut Nederland. Geactualiseerde versie 2015.
6. Template pharmaco-economic dossier. 2016.
7. Format Budget Impact Analyse. 2016.
8. Reglement Adviescommissie Pakket, Diemen, Zorginstituut Nederland, 2008.

Verder is op de website van het CIBG (<http://www.farmatec.nl>) het aanvraagformulier voor opname in het GVS te vinden.

De voor de farmaceutische hulp relevante wetsartikelen zijn te vinden op de website van de rijksoverheid (<http://www.overheid.nl>).

Wetteksten, formats en overige documenten zijn aan veranderingen onderhevig. De indiener dient bij de aanvraag uit te gaan van de meest recente publicaties.

Bijlage 1: Wet- en regelgeving

Zorgverzekeringswet (ZvW) (artikel 10 sub c)
Besluit zorgverzekering (artikel 2.8)
Regeling zorgverzekering (begint bij artikel 2.40)

Zorgverzekeringswet Per 1 januari 2006 is de nieuwe Zorgverzekeringswet van kracht geworden. Hiermee zijn het Verstrekkingsbesluit ziekenfondsverzekering en de Regeling farmaceutische hulp komen te vervallen. Het Besluit zorgverzekering en de Regeling zorgverzekering zijn hiervoor in de plaats gekomen.

De voor de farmaceutische hulp relevante artikelen zijn te vinden op de website van de rijksoverheid:
'<http://www.overheid.nl>'.
In de zorgverzekeringswet (ZvW) is dit artikel 10 sub c .

Voor het Besluit zorgverzekering zijn met name hoofdstuk 1 en hoofdstuk 2 van belang.

Voor de Regeling zorgverzekering is relevante informatie te vinden in hoofdstukken 1 en 2.

De bijlagen 1A ,1B en bijlage 2 zijn te vinden op de volgende websites: <http://www.overheid.nl>, de maandelijkse wijzigingen zijn te vinden op <http://www.farmatec.nl/>

Bijlage 2: Beoordelingscriteria Wetenschappelijke Adviesraad

("WAR-criteria voor beoordeling therapeutische waarde")

Inleiding

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) beoordeelt geneesmiddelen met een tweeledig doel. Enerzijds is dat het geven van een duidelijke plaatsbepaling van elk geneesmiddel ten opzichte van andere geneesmiddelen - voor dezelfde indicatie - in de vorm van een WAR-advies gericht op de voorschrijver. Anderzijds is dat het adviseren over de vergoeding in het kader van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), opname van dure, intramurale (wees)geneesmiddelen in de NZA beleidsregels en bij bepaalde apotheekbereidingen. De resultaten van de beoordeling van het geneesmiddel staan beschreven in het farmacotherapeutisch rapport. Dat is te raadplegen via www.zorginstituutnederland.nl onder WAR-rapporten of via doorklikken bij de preparaattekst op www.farmacotherapeutischkompas.nl. Centraal hierbij staat de beoordeling van de therapeutische waarde van het geneesmiddel.

Therapeutische waarde

De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel, die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare en aanbevolen behandelmogelijkheden. De therapeutische waarde van een geneesmiddel wordt per indicatie allereerst bepaald door de balans tussen de *gunstige en ongunstige effecten* van het geneesmiddel ten opzichte van die van de standaard- of gebruikelijke behandeling. Een uitspraak over de therapeutische waarde heeft een beperktere waarde naarmate er minder gegevens over klinisch relevante uitkomstmaten beschikbaar zijn en er nog onvoldoende ervaring is om belangrijke zeldzame bijwerkingen aan het licht te kunnen brengen. Bij een vergelijkbare balans tussen gunstige en ongunstige effecten kunnen de overige beoordelingscriteria (*toepasbaarheid, ervaring en gebruiksgemak*) een rol spelen, voor zover deze tot uiting komen in de gunstige en/of ongunstige effecten. De kosten spelen bij de vaststelling van de therapeutische waarde geen rol.

Geneesmiddelen worden vervolgens in drie categorieën ingedeeld:

- Geneesmiddelen met een therapeutische minderwaarde ten opzichte van die van andere in het pakket opgenomen behandelmogelijkheden. Hiervan is sprake indien:
 - Het middel belangrijke nadelen heeft in de gunstige en/of ongunstige effecten in vergelijking met de standaard- of

gebruikelijke behandeling;

- In vergelijking tot de bewijslast voor standaard- of gebruikelijke behandeling onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn;
- Geneesmiddelen met een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van die van andere in het pakket opgenomen behandelmogelijkheden. Hiervan is sprake indien het geneesmiddel geen relevante verschillen in voor- en/of nadelen heeft in de gunstige of ongunstige effecten in vergelijking met de standaard- of gebruikelijke behandeling;
- Geneesmiddelen met een therapeutische meerwaarde ten opzichte van die van andere in het pakket opgenomen behandelmogelijkheden. Hiervan is sprake indien het geneesmiddel relevante voordelen heeft in de gunstige en/of ongunstige effecten in vergelijking met de standaard- of gebruikelijke behandeling.

De WAR gaat er daarbij vanuit dat het moet gaan om een relevante en specifieke categorie patiënten. De grootte van de groep patiënten en de ernst van de te behandelen aandoening spelen een belangrijke rol bij de vaststelling van de mogelijke therapeutische meerwaarde.

De vergelijkende behandeling en de indicatie

Voor bepaling van de therapeutische waarde dient het geneesmiddel voor een bepaalde indicatie vergeleken te worden met de standaardbehandeling, of, indien niet aanwezig, de gebruikelijke behandeling.

De standaardbehandeling is de behandeling die volgens de betreffende actuele, relevante richtlijn wordt gezien als de eerstekeusbehandeling en waarvan de effectiviteit is bewezen. Indien geen standaardbehandeling kan worden vastgesteld vergelijkt men met de gebruikelijke behandeling. Dat wil zeggen de behandeling die men in de dagelijkse praktijk ziet als eerstekeusbehandeling waarvan de effectiviteit in onderzoek (nog) niet is bewezen. Deze gebruikelijke behandeling dient bij een substantieel aantal patiënten met de betreffende indicatie te worden toegepast in de praktijk.

De WAR stelt de standaardbehandeling vast met als belangrijkste bronnen: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)-Standaarden, Landelijke Transmurale Afspraken (LTA), het Farmacotherapeutisch Kompas. Tevens zijn de richtlijnen van de beroepsgroepen binnen de Orde van Medisch Specialisten van belang. Tenslotte zijn buitenlandse richtlijnen relevant.

De standaardbehandeling voor een bepaalde indicatie kan

bestaan uit meer dan één geneesmiddel of niet-medicamenteuze behandeling of uit afwachtend beleid of best mogelijke ondersteunende zorg. Voor vaststelling van de standaard- of gebruikelijke behandeling vormen de geregistreerde indicaties van de geneesmiddelen het uitgangspunt. Ook van belang zijn geneesmiddelen die niet voor de betreffende indicatie zijn geregistreerd, maar daarbij wel in de praktijk worden toegepast. 'Off-label' toegepaste geneesmiddelen kunnen alleen in aanmerking komen als vergelijkende behandeling indien de toepassing ervan voldoende is onderbouwd met klinisch onderzoek bij de betreffende indicatie en in de dagelijkse praktijk als een gebruikelijke behandeling is aanvaard, c.q. in door de beroepsgroep goedgekeurde richtlijnen en/of protocollen is beschreven.

In de praktijk kan zich een aantal problemen voordoen met de keuze van de vergelijkende behandeling. De therapeutische inzichten kunnen zich bijvoorbeeld wijzigen in de loop van de tijd. Dit betekent dat ook de opvattingen over de meest geschikte vergelijkende behandeling kunnen veranderen. Een goed gefundeerde keuze voor een vergelijkende behandeling in het klinisch onderzoek hoeft na afsluiting van het klinisch onderzoek of ten tijde van aanmelding voor opname in het verzekerde pakket, niet meer de meest geschikte behandeling te zijn.

Beoordelingscriteria voor de therapeutische waarde

Hierna komen de beoordelingscriteria aan de orde die samen de therapeutische waarde bepalen: gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Gunstige effecten

De gouden standaard voor vaststelling van de gunstige effecten van een behandeling is het gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende onderzoek. Gunstige effecten worden bij voorkeur uitgedrukt in klinisch relevante uitkomstmaten, die voor de patiënt merkbaar zijn, zoals de mate van morbiditeit, mortaliteit en/of kwaliteit van leven.

Vaak zijn er op het moment van beoordeling (bv. bij preventieve cardiovasculaire geneesmiddelen) nog geen klinisch relevante uitkomstmaten beschikbaar. Klinische onderzoeken laten dan alleen surrogaat- (ook wel intermediaire) uitkomstmaten zien. Surrogaat-uitkomstmaten, zoals bijvoorbeeld een laboratoriumbepaling of een lichamelijk kenmerk zijn in zulke gevallen de enig bruikbare maten om de gunstige effecten op te beoordelen. Daarbij wordt opgemerkt dat er een aangetoond verband dient te bestaan tussen deze surrogaatparameter en een klinische relevante uitkomstmaat. Surrogaat-uitkomstmaten zijn niet altijd merkbaar voor de patiënt. Voor het

vaststellen van relevante uitkomstmaten kan de WAR gebruik maken van de richtlijnen van de EMA en behandelrichtlijnen van zorgverleners.

Voor bepaling van de plaats van een geneesmiddel in de farmacotherapie is een vergelijking met de standaard- en/of gebruikelijke behandeling van belang om de relatieve effectiviteit te kunnen vaststellen. Het beste bewijs vormt een onderzoek waarbij in dezelfde populatie direct is vergeleken met de standaard- of gebruikelijke behandeling in de juiste dosering. Een vergelijking met alleen placebo is van minder waarde tenzij er nog geen behandeling beschikbaar is of het nieuwe geneesmiddel wordt toegevoegd aan een bestaande therapie ('add-on' of combinatietherapie).

Indirecte vergelijkingen tussen geneesmiddelen, waarbij de populaties en omstandigheden van de onderzoeken doorgaans verschillend zijn, hebben minder bewijskracht. Onderzoek expliciet gericht op de kwaliteit van leven vindt beperkt plaats. De toegevoegde waarde van het geneesmiddel kan echter juist tot uiting komen in een verbetering van de kwaliteit van leven. Relevante gegevens ten aanzien van dit aspect zijn daarom altijd vermeldenswaardig. Uit de resultaten van onderzoek waarin kwaliteit van leven een secundaire parameter is, kan men niet altijd harde conclusies trekken.

Tot slot moet worden opgemerkt dat hoewel gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's) essentieel zijn voor een goede beoordeling, er ook een belangrijke beperking is van dit type onderzoek. RCT's vinden plaats onder gecontroleerde omstandigheden: een homogene beperkte groep patiënten, ervaren en deskundige onderzoekers, een goede begeleiding etc. Deze omstandigheden wijken af van de dagelijkse praktijk, waarbij bijvoorbeeld geen sprake is van in- en exclusiecriteria zoals in het klinisch onderzoek. De resultaten van het gebruik in de praktijk van alledag kunnen dan ook anders uitvallen, maar daarover zijn bij het op de markt komen vaak nog geen gegevens beschikbaar.

Ongunstige effecten

Een ongunstig effect is een effect dat niet beoogd wordt maar wel optreedt bij een patiënt bij de toepassing van een geneesmiddel in een gebruikelijke dosering voor de preventie, diagnose of behandeling van een ziekte of aandoening. De meeste ongunstige effecten zijn bijwerkingen van het geneesmiddel, maar ook effecten als het optreden van resistentievorming van bacteriën door toepassing van antibiotica worden beschouwd als ongunstig effecten. Ieder geneesmiddel heeft ongunstige effecten, maar geneesmiddelen verschillen in aard, ernst, frequentie en klinische relevantie van de ongunstige effecten. Naarmate de te behandelen aandoening minder ernstig is,

zijn bijwerkingen minder acceptabel.

Bij vergelijking van de verschillen in ongunstige effecten ligt de nadruk op de ernstige en de vaak voorkomende bijwerkingen. Onder een ernstige bijwerking wordt verstaan een bijwerking die dodelijk is, levensgevaar oplevert, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, of tot opname in een ziekenhuis of verlenging daarvan, leidt. Een onverwachte bijwerking is een bijwerking die niet in de officiële registerteksten wordt beschreven. Naarmate de ervaring met een middel toeneemt wordt de kans op onverwachte bijwerkingen kleiner, zodat uitspraken over de veiligheid van een middel altijd samen dienen te hangen met de opgedane ervaring.

Een belangrijke beperking van klinisch onderzoek is dat de betreffende populaties doorgaans te klein en te homogeen van samenstelling zijn om weinig voorkomende bijwerkingen aan het licht te brengen. Tevens hebben klinische onderzoeken doorgaans een te korte vervolgduur om bijwerkingen die pas na langdurig gebruik optreden aan het licht te brengen. Daarom is melding en registratie van bijwerkingen van groot belang voor een betere kennis van elk geneesmiddel. Tevens kan op grond van vergelijkbare geneesmiddelen met bekende bijwerkingen soms een verwachting worden uitgesproken over nog niet waargenomen of niet onderzochte ongunstige effecten (hierbij is extrapolatie van belang).

De beoordeling van bijwerkingen dient te berusten op alle beschikbare informatie uit gerandomiseerd klinisch, observationeel onderzoek en spontane meldingen uit de dagelijkse praktijk waarvan de causaliteit is vastgesteld. Als een belangrijke vergelijkingsmaat voor de verschillen in bijwerkingen tussen twee geneesmiddelen kan men het aantal patiënten beschouwen dat als gevolg van bijwerkingen voortijdig deelname aan een klinisch onderzoek moet staken.

Een apart aspect is de toxiciteit bij overdosering die als een nadelige eigenschap wordt beschouwd. Geneesmiddelen met een ruime therapeutische breedte hebben de voorkeur boven geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte.

Ervaring

Ervaring met het gebruik van een geneesmiddel is van belang, omdat daarmee meer duidelijkheid bestaat over de gunstige effecten, de kans op onverwachte ongunstige effecten, de toepasbaarheid en het gebruiksgemak. Dit betekent voor de voorschrijver en de patiënt meer zekerheid over de therapeutische waarde van het geneesmiddel.

De ervaring die met het gebruik van een geneesmiddel kan worden opgedaan, wordt bepaald door de duur van de

periode dat het beschikbaar is en het aantal patiënten dat in die tijd met het middel is behandeld. Omdat geneesmiddelen vaak verschillende indicaties hebben en het toepassingsgebied zich in de loop der tijd kan uitbreiden, kan deze ervaring bovendien per indicatie verschillen. Uitspraken over de bijwerkingen en de veiligheid van geneesmiddelen dienen altijd te worden gedaan met inachtneming van de vraag of de ervaring groot genoeg is om de belangrijkste zeldzame bijwerkingen aan het licht te brengen.

Concrete gegevens voor de beoordeling van de ervaring zijn de periode dat het middel op de markt is en het aantal voorschriften of patiëntenjaren. De WAR maakt daarbij ook gebruik van gegevens uit het buitenland [andere landen met een adequate bijwerkingenregistratie].

Volgens de WAR is sprake van *voldoende ervaring* met een geneesmiddel, indien na drie jaar meer dan 100.000 voorschriften zijn afgeleverd in geval van een niet-chronische indicatie en bij een chronische medicatie indien sprake is van minimaal 20.000 patiëntenjaren. Na tien jaar kan vervolgens worden gesproken van *ruime* ervaring. De ervaring met een geneesmiddel bij een bepaalde indicatie is te allen tijde *beperkt*, indien het nog geen drie jaar op de markt is of indien niet wordt voldaan aan de gebruiksnorm van 100.000 voorschriften of 20.000 patiëntenjaren.

Bij de vergelijking van de ervaring van het ene middel met het andere kan sprake zijn van een beperktere ervaring, maar deze kan wel voldoende of ruim zijn. Bovenstaande grenzen zijn niet altijd toepasbaar. Het kan bijvoorbeeld zo zijn dat een geneesmiddel bij een bepaalde zeldzame indicatie zeer beperkt wordt voorgeschreven. De relatieve vergelijking van voorschrijfgegevens met de standaardbehandeling dient om die reden altijd inzichtelijk te worden gemaakt. Anderzijds kan er bij een geneesmiddel dat op zeer grote schaal wordt toegepast met wereldwijd miljoenen gebruikers, bij de komst van een nieuw product ondanks het feit dat dit al bij tienduizenden patiënten wordt toegepast, sprake zijn van beperktere ervaring, die gezien de betekenis bij te verwachten wijd verbreid gebruik toch zwaar kan wegen.

Toepasbaarheid

Niet ieder geneesmiddel voor de behandeling van een bepaalde aandoening is toepasbaar bij alle patiënten met deze aandoening. Indien het middel slechts bij een selecte groep patiënten is onderzocht, zoals blijkt uit de in- en exclusiecriteria van een klinisch onderzoek, dient de toepassing in principe ook daartoe beperkt te blijven.

De eerste vraag bij de beoordeling van de toepasbaarheid van een specifiek geneesmiddel is welke eigenschappen

relevant zijn, gezien de indicatie van het middel: de toepasbaarheid bij kinderen en ouderen, bij orgaanfunctiestoornissen, bij zwangerschap en lactatie, en de aanwezigheid van contra-indicaties en interacties. Per relevante eigenschap vindt vervolgens een vergelijking van het te beoordelen geneesmiddel met de standaard- of gebruikelijke behandeling plaats. Uiteindelijk resulteert dit in de conclusie dat het middel *minder breed, even breed of breder* toepasbaar is dan de standaard- of gebruikelijke behandeling.

De toepasbaarheid is beperkt, indien een middel bij een belangrijke categorie patiënten niet kan worden toegediend. Geneesmiddelen die bij brede groepen mogelijke gebruikers kunnen worden toegepast hebben een voorkeur. Een middel kan een therapeutische meerwaarde hebben voor een specifieke subgroep van patiënten met een relevante omvang die niet met standaard- of gebruikelijke behandeling kan worden geholpen.

Gebruiksgemak

Doseerfrequentie, toedieningstijdstip, toedieningsvorm, smaak, verpakking etc. zijn eigenschappen, die van invloed zijn op het gemak waarmee de patiënt een geneesmiddel kan gebruiken. Geneesmiddelen kunnen hierin onderling verschillen. Gebruiksgemak kan een rol spelen bij de therapietrouw van de patiënt en daardoor invloed hebben op het verloop en het uiteindelijke effect van de behandeling.

Verschillen in gebruiksgemak kunnen van belang zijn bij de afweging tussen geneesmiddelen. Voordelen in het gebruiksgemak dienen te blijken uit een klinisch relevante verbetering van gunstige of ongunstige effecten om te kunnen spreken van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Weging

Voor vaststelling van de therapeutische waarde van een geneesmiddel ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling dienen de genoemde criteria (gunstige effecten, ongunstige effecten en indien relevant, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak) van de afzonderlijke middelen met elkaar te worden vergeleken. Bij deze weging zal aan de gunstige en ongunstige effecten het zwaarste gewicht worden toegekend. De WAR houdt bij de weging van deze criteria rekening met vele aspecten als ziektelast, chroniciteit van de aandoening en beschikbaarheid van alternatieven.

Tabel 1: Definities van belangrijke begrippen en criteria

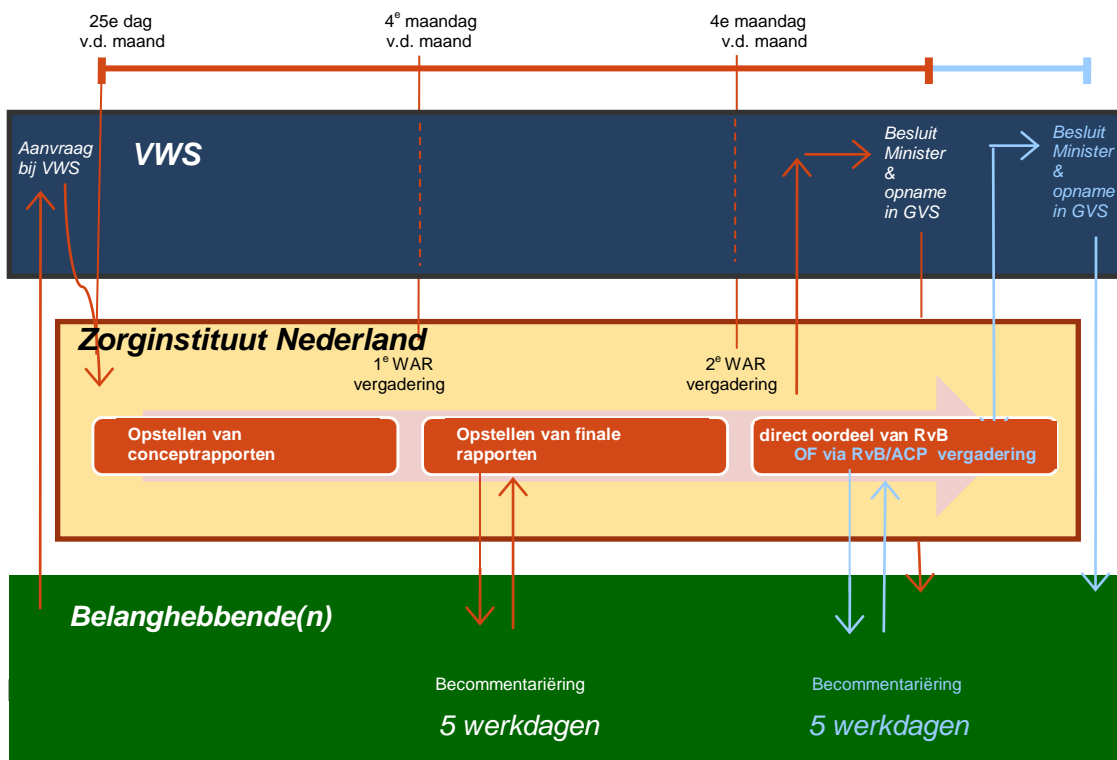
Begrip	Betekenis
Standaard- en gebruikelijke behandeling	De <i>standaardbehandeling</i> is de behandeling die volgens de betreffende actuele, relevante richtlijnen wordt gezien als de eerstekeusbehandeling, waarvan de effectiviteit is bewezen. De <i>gebruikelijke behandeling</i> is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerstekeusbehandeling, waarvan de effectiviteit in onderzoek (nog) niet is bewezen. Deze dient bij een substantieel aantal patiënten met de betreffende indicatie te worden toegepast in de praktijk.
Klinisch relevante uitkomstmaat	Een klinisch relevante uitkomstmaat is een uitkomstmaat die de mate van morbiditeit, mortaliteit of kwaliteit van leven van een behandeling weerspiegelt.
Surrogaatuitkomst	Een surrogaatuitkomst is een uitkomst die voor de patiënt niet direct merkbaar is, maar een correlatie heeft met een klinisch relevante uitkomstmaat.
Gunstige effecten	Gunstige effecten zijn positieve effecten van een geneesmiddel, die uitgedrukt worden in bij voorkeur klinisch relevante uitkomstmaten of bij afwezigheid hiervan in surrogaat-uitkomstmaten.
Systematisch overzicht en meta-analyse	Een systematisch overzicht geeft de stand van zaken van medisch-wetenschappelijk onderzoek weer. Een systematisch overzicht is transparant en reproduceerbaar en gaat uit van een expliciete vraagstelling, een uitgebreide zoekstrategie, een ondubbelzinnige procedure voor selectie van onderzoeken, een beoordeling van de kwaliteit van de onderzoeken en een transparante presentatie van de resultaten. In een meta-analyse vindt tevens een kwantificering van de resultaten plaats. In een meta-analyse worden de afzonderlijke resultaten gecombineerd tot een op onderzoeksgrootte gewogen totale schatting van het effect van de bestudeerde interventie.
Ongunstige effecten	Ongunstige effecten zijn effecten die niet worden beoogd maar wel optreden bij patiënten bij de toepassing van een geneesmiddel.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Toepasbaarheid	De toepasbaarheid van een geneesmiddel is de mate waarin eigenschappen het gebruik bij verschillende (groepen) patiënten beperken of mogelijk maken. Voorbeelden hiervan zijn de toepasbaarheid bij een bepaalde leeftijdscategorie, een orgaanfunctiestoornis, bij zwangerschap en lactatie. Verder zijn beperkingen als gevolg van contra-indicaties en interacties van belang.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel (gunstige en ongunstige effecten, ervaring, gebruiksgemak en toepasbaarheid) die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare en aanbevolen behandelmogelijkheden.
Statistisch significant	Statistisch significant kan worden gedefinieerd als de kans die nog net acceptabel wordt geacht om een gunstig of ongunstig effect te signaleren dat in werkelijkheid afwezig is.
Klinisch relevant	Klinisch relevant heeft betrekking op het belang voor de klinische praktijk.

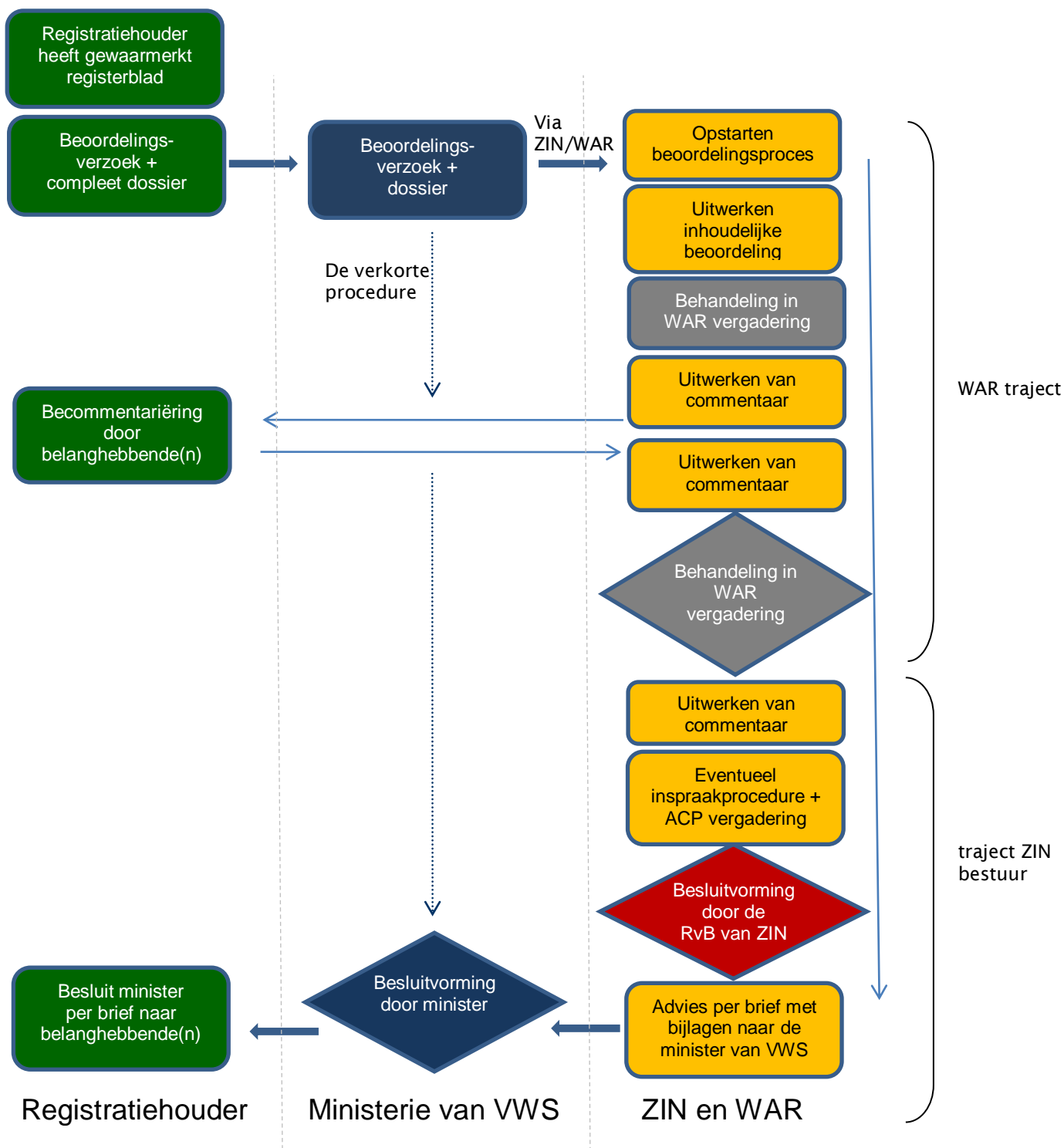
Bijlage 3: Overzicht van het GVS beoordelingstraject.

Figuren 1 en 2: Tijdslijn en stroomdiagram van het officiële GVS beoordelingstraject.

De betrokken partijen zijn de belanghebbende(n) (groen), het VWS (blauw) en Zorginstituut Nederland (geel). De belanghebbende dient een aanvraag in bij het ministerie van VWS. Het traject gaat van start op de 25e van elke maand. In de tijd tot de 1e WAR vergadering, stelt Zorginstituut Nederland concept beoordelingsrapporten op. De WAR beoordeelt de conceptrapporten aangebracht en verstuurt de secretaris van de WAR deze stukken naar belanghebbende(n). Deze hebben 5 werkdagen de tijd om commentaar te geven op de conceptstukken. Indien meer tijd nodig is, kan de registratiehouder een klokstop aanvragen (van maximaal 3 maanden). Het commentaar wordt verwerkt door Zorginstituut Nederland en besproken in de 2e WAR vergadering. Mogelijk zijn meerdere WAR vergaderingen nodig om tot een eindoordeel over de rapporten te komen. De afronding van het beoordelingstraject gaat via het traject bestuur van Zorginstituut Nederland. Dit traject bestuur kent meerdere varianten, namelijk namens de raad van bestuur (RvB), of via de RvB en met of zonder ACP advies. Hierna kunnen de finale rapporten naar het ministerie worden gestuurd. De gehele procedure moet binnen 90 dagen zijn afgerond.

Tijdslijn GVS beoordelingstraject





Figuur 2: Stroomdiagram van het GVS beoordelingstraject