

# EQUALIS

strategy & modeling

## Effecten van de sluis

*Onderzoek naar de  
effecten van de sluis  
voor intramurale  
geneesmiddelen*



Utrecht, 31 maart 2023

**Jennifer Boer, MSc**

**Wouter van Straaten, MSc**

**Liselotte Tjon Joe Gin, MSc**

**Dr. Lieke Boonen**

# EQUALIS

strategy & modeling

**Eindrapport**

## **Effecten van de sluis**

**Onderzoek naar de positieve en negatieve effecten van  
de sluis voor intramurale geneesmiddelen**

**Equalis Strategy & Modeling B.V.**

Jaarbeursplein 6  
3521 AL Utrecht  
[www.equalis.nl](http://www.equalis.nl)

**Contactpersoon**

Lieke Boonen  
[lieke.boonen@equalis.nl](mailto:lieke.boonen@equalis.nl)  
06 24 06 25 68

## Voorwoord

Voor u ligt het rapport dat wij tussen september 2022 en maart 2023 hebben geschreven in opdracht van het Zorginstituut Nederland. We hebben een model ontwikkeld waarmee de effecten van de sluis in beeld kunnen worden gebracht, zowel retrospectief als in de toekomst. Deze methode is gebruikt om de effecten van alle geneesmiddelen die in de sluis zijn geplaatst in de periode 2015-2021 in kaart te brengen. Daarnaast hebben we van deze geneesmiddelen de doorlooptijden gedurende de verschillende fases van de sluis in kaart gebracht.

Tijdens het onderzoek is de sluisprocedure veelvuldig in de aandacht geweest en hebben meerdere partijen de doorlooptijden van sluisgeneesmiddelen in beeld gebracht. Wij hebben ons met ons onderzoek gericht op de beschikbare informatie over de dossiers die tussen 2015 en 2021 zijn ingediend bij het Zorginstituut en hebben hierbij getracht zoveel mogelijk recht te doen aan de data.

We hebben voor dit project, samen met onze expertgroep prof. dr. Xander Koolman, drs. Heine van Wieren en drs. Christel Janssen, een methode ontwikkeld die het Zorginstituut kan helpen bij het in beeld brengen van de effecten van de sluis. Het is belangrijk dat de gezondheidseffecten en de budgetimpact van sluis voor relatief dure intramurale geneesmiddelen zowel op de korte als op de lange termijn in acht genomen worden. Daarnaast is het belangrijk om de doorlooptijden te beschouwen en na te denken over hoe hierin mogelijk een verbeterslag kan worden aangebracht.

De sluis kan vanuit vele invalshoeken onderzocht en in beeld gebracht worden. We hebben een zo feitelijk mogelijk beeld willen schetsen van de sluis en hopen met ons rapport een bijdrage te leveren aan de transparantie over de sluisprocedure en de effecten hiervan. Op deze manier hopen we constructief bij te dragen aan de (politieke) discussie over de (potentiële) meerwaarde van de sluis.

Wij danken het Zorginstituut, en in het bijzonder dr. Lonneke Timmers, dr. Saskia Knies en Philip Klein, MSc., voor hun constructieve bijdragen gedurende het proces. Daarnaast danken we ook dr. Niek Stadhouders van IQ Health care voor zijn waardevolle kennis van de POINT tool en zijn reflecties hierop.

Jennifer, Wouter, Liselotte en Lieke

## Inhoudsopgave

Voorwoord.....	3
Inhoudsopgave.....	4
Managementsamenvatting.....	5
Management summary (English).....	9
1 Inleiding.....	12
1.1 Aanleiding.....	12
1.2 Onderzoeksvraag.....	12
1.3 Leeswijzer.....	13
2 Institutionele context.....	14
2.1 Achtergrond.....	14
2.2 Toelichting sluisprocedure.....	16
3 Methode.....	20
3.1 Theoretisch kader.....	20
3.2 Rekenmodel.....	25
3.3 Retrospectieve analyse.....	29
3.4 Validatie en betrouwbaarheid.....	30
3.5 Limitaties.....	30
4 Resultaten.....	32
4.1 Descriptieve statistiek.....	32
4.2 Doorlooptijden sluis per categorie.....	35
4.3 Retrospectieve analyse van de effecten.....	42
5 Conclusies en discussie.....	53
6 Bijlagen.....	58
6.1 Bijlage 1: Model aannames.....	58
6.2 Bijlage 2: Beschrijving en resultaten casussen ter validatie.....	60
6.3 Bijlage 3: Databeschrijving.....	70



## Managementsamenvatting

### Aanleiding en onderzoeksvraag

In 2015 is de sluis ingevoerd voor de beoordeling van intramurale geneesmiddelen. De sluis heeft als doel om geneesmiddelen zoveel mogelijk in te zetten bij patiënten die er waarschijnlijk baat bij hebben, en wordt ingezet om te voorkomen dat potentieel niet-kosteneffectieve zorg met een hoge budgetimpact het pakket instroomt. De sluis kan daarentegen ook een negatief effect hebben. Tijdens de sluisperiode worden geneesmiddelen namelijk uitgesloten van het basispakket wat er toe leidt dat ze gedurende deze periode niet beschikbaar zijn voor patiënten. Dit kan leiden tot gezondheidsverlies.

Met dit onderzoek wil Zorginstituut Nederland (hierna ZIN) zowel een rekenmethode ontwikkelen om de toekomstige effecten van de sluis in beeld te brengen als de effecten van de sluis over de afgelopen jaren (2015 tot en met 2021) in beeld brengen.

### Institutionele context

Intramurale geneesmiddel-indicatie combinaties met een verwacht hoog macrokostenbeslag ( $>€40\text{mln}^1$  voor alle indicaties van het geneesmiddel, of  $>€50.000$  per patiënt per jaar en  $>€10\text{mln}$  macrokostenbeslag voor één indicatie) worden opgenomen in de sluis. Voordat een geneesmiddel-indicatiecombinaties die in de sluis is opgenomen (hierna: 'sluisgeneesmiddel') wordt toegelaten tot het basispakket zorgverzekeringen beoordeelt ZIN het geneesmiddel a.d.h.v. vier pakketcriteria (noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) en wordt, zo nodig, over de prijs en omvang van de indicatie onderhandeld door VWS.

De gehele sluisprocedure bestaat uit drie fases: de voorbereidingsfase (marktautorisatie tot compleet verklaring dossier), de beoordelingsfase (compleet verklaring dossier tot advies ZIN over pakketopname) en de onderhandelingsfase (advies ZIN over pakketopname tot opname regeling zorgverzekering).

### Ontwikkeling rekenmodel

Om de effecten van de sluis in kaart te brengen is een rekenmodel ontwikkeld. In dit model worden de effecten van de sluis uitgedrukt in impact op zowel de gezondheid (in QALYs) als de budgetimpact (in Euro's). De effecten van de sluis worden in beeld gebracht voor twee periodes; de sluisperiode en de periode na de sluis. De effecten tijdens de sluisperiode worden vergeleken met drie scenario's die verschillen in doorlooptijd van de sluis. De effecten na de sluis worden voor verschillende tijdsperiodes in kaart gebracht, namelijk 3 jaar, 5 jaar en 10 jaar. De effecten die in beeld worden gebracht zijn het uitsluitingseffect,

---

<sup>1</sup> Vanaf juli 2023 wordt deze grens teruggebracht naar 20 miljoen euro

het toelatingseffect, het verdringingseffect, het netto gezondheidseffect en het budgeteffect.

Er zijn verschillende keuzes gemaakt om te komen tot een model om zowel toekomstige effecten van de sluis in kaart te brengen als retrospectief de effecten van de sluis over de periode 2015 tot en met 2021 te analyseren. Deze aannames zijn van invloed op de resultaten. De aannames worden in de ontwikkelde methode consistent gebruikt voor de periode tijdens en na de sluis, en voor zowel de sluis als de vergelijkende route. Door te werken met verschillende scenario's geven we inzicht in de orde van grootte van het effect van de sluis. Daarnaast geven de resultaten een idee van de verhouding tussen de gezondheids- en financiële effecten tijdens en na de sluisprocedure. De gebruikte aannames en de limitaties van het model worden uitgebreid toegelicht in de rapportage.

## **Resultaten retrospectieve analyse**

### Indeling dossiers

In totaal zijn er 62 dossiers geïncorporeerd die tussen 2015 en 2021 zijn ingediend bij ZIN. Van deze 62 dossiers was (peildatum 31 december 2022) bij 43 dossiers de sluisperiode afgerond (waarvan 37 toegelaten tot het basispakket en 6 niet toegelaten), zijn 11 dossiers nog in onderhandeling en zijn 8 dossiers niet of via een pilot beoordeeld (7 rapporten voor multipel myeloom geneesmiddelen, 1 rapport waarbij de fabrikant het geneesmiddel terugtrok).

Als we kijken naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van het betreffende geneesmiddel zien we dat bij 16 dossiers het geneesmiddel effectiever is dan de standaardbehandeling en ook kosteneffectief is, dat bij 15 dossiers het geneesmiddel wel effectiever is dan de standaardbehandeling maar niet kosteneffectief en 17 dossiers hebben een vrijstelling voor de kosteneffectiviteitsanalyse omdat het geneesmiddel minstens net zo effectief is als de standaardbehandeling. Daarnaast zijn 6 dossiers niet toegelaten tot het pakket op basis van de stand der wetenschap en praktijk, heeft 1 fabrikant zijn dossier teruggetrokken en zijn 7 dossiers voor multipel myeloom geneesmiddelen opgenomen.

### Doorlooptijden

De gemiddelde doorlooptijd van toegelaten sluisgeneesmiddelen ligt op 440 dagen, waarvan 92 dagen voorbereidingstijd, 153 dagen beoordelingstijd en 184 dagen onderhandelingstijd. Bij niet-toegelaten geneesmiddelen betrof de gemiddelde doorlooptijd 384 dagen, wat met name veroorzaakt wordt door het ontbreken van de onderhandelingstijd (er wordt immers niet onderhandeld omdat het middel niet is toegelaten tot de markt). Multipel Myeloom geneesmiddelen kennen een gemiddelde doorlooptijd van 922 dagen. De gemiddelde doorlooptijd is toegenomen van 225 dagen in 2015 tot 518 dagen in 2020. De doorlooptijden zijn in elke fase doorgenomen. Daarbij zien we variatie tussen onder meer geneesmiddelen die na beoordeling mogelijk kosteneffectief zijn en

geneesmiddelen die na beoordeling niet kosteneffectief zijn, waarbij de doorlooptijd van mogelijk kosteneffectieve geneesmiddelen gemiddeld lager is dan de doorlooptijd van niet-kosteneffectieve geneesmiddelen.

### Retrospectieve analyse van de effecten

In totaal zijn er 29 sluisgeneesmiddelen, die in de periode 2015-2021 in de sluis geplaatst zijn en deze volledig hebben doorlopen, meegenomen in de retrospectieve analyse.

Tijdens de sluisperiode is het geneesmiddel in principe niet beschikbaar voor patiënten, maar als het geneesmiddel via een vergelijkende route het pakket was ingestroomd was het mogelijk wel beschikbaar geweest. Tijdens de sluisprocedure hadden er tussen de 1.313 en 6.534 QALYs gewonnen kunnen worden, afhankelijk van de doorlooptijd van het vergelijkende scenario. Het budgeteffect tijdens de sluisperiode ligt tussen de €103mln en €382mln. In de 5 jaar na opname van de sluisgeneesmiddelen in de zorgverzekering was sprake van een gezondheidswinst van 49.805 tot 61.889 QALYs, afhankelijk van de onderhandelde korting. Het budgeteffect na de sluis is tussen de €2.086mln en €2.889mln. De resultaten laten zien dat de totale gezondheidseffecten van de sluis voor geneesmiddelen die tussen 2015 en 2021 in de sluis zijn geplaatst ten opzichte van de vergelijkende routes variëren tussen de 5.551 en 10.772 extra QALYs bij een tijdshorizon van 5 jaar. Het budgeteffect is daarbij een besparing van tussen de €906mln en €1.185mln.

In de base case (alle 29 geneesmiddelen zijn na maximaal 134 dagen beschikbaar), hadden er ten opzichte van de sluis 4.379 QALYs gewonnen *kunnen* worden tijdens de sluisperiode. Dit tegen een budget impact van €264mln. In de 5 jaar na toelating van de sluisgeneesmiddelen in de zorgverzekering worden netto 12.085 QALYs gewonnen. Door de sluis wordt in totaal in deze vijf jaar €803mln bespaard door de prijsonderhandelingen ten opzichte van de base case waarbij we ervan uitgaan dat er zonder de sluis *geen* korting wordt onderhandeld. Ondanks het gezondheidsverlies als gevolg van een latere toelating, leidt de sluis tot een netto gezondheidswinst van 7.706 QALYs en een kostenbesparing van €1.067mln. Ook 3 jaar na opname van de sluisgeneesmiddelen in de zorgverzekering leidt de sluis al tot gezondheidswinst en kostenbesparing als de sluis vergeleken wordt met het gemiddelde scenario en de gemiddelde arrangementskorting toegepast wordt.

### **Conclusies**

De sluisprocedure is een korte termijn investering met als doel het behalen van positieve effecten op de lange termijn. Het betreft een afweging tussen snelle(re) toelating tot de zorgverzekering en de te behalen positieve lange termijn effecten (verminderde verdringing) door onderhandeling. De resultaten laten zien dat door de sluis de potentiële gezondheidswinst van nieuwe innovatieve geneesmiddelen op de korte termijn niet verzilverd wordt, maar dat hierdoor gezondheidsverlies door verdringing op de lange termijn beperkt wordt.

De resultaten wijzen uit dat de lange termijn onderhandelingseffecten opwegen tegen het op korte termijn uitsluiten van geneesmiddelen van de markt. Deze effecten zijn afhankelijk van zowel de doorlooptijd van de vergelijkende route, de prijs die onderhandeld wordt, en de potentiële gezondheidswinst die te behalen valt met het nieuwe geneesmiddel. Verder wijzen de resultaten uit dat de doorlooptijden van de sluis in de afgelopen jaren zijn opgelopen. Het is belangrijk om hier oog voor te houden. Om de positieve effecten van de sluis te blijven verzilveren vergt een verdere toename van de doorlooptijden namelijk dat de onderhandelingseffecten ook toenemen.



## Management summary (English)

### Rationale and research question

In 2015, the 'sluice' for the assessment of inpatient medicine was introduced. The goal of the sluice is to optimize the use of drugs in patients who are likely to benefit from them, and is used to prevent potentially non-cost-effective care with a high budget impact from entering the health insurance package. However, the sluice may also have a negative effect. During the sluice period, drugs are excluded from reimbursement in the basic health insurance package, which means they are unavailable to patients during this period. This can lead to a loss of health.

With this study, Zorginstituut Nederland (ZIN) aims to develop a method to both assess the future effects of the sluice as well as retrospectively assess the effects of the sluice over the past years (2015 to 2021).

### Institutional context

Inpatient drug-indication combinations with an expected high macro cost impact ( $>€40\text{mln}$  for all indications of the drug, or  $>€50.000$  per patient per year and  $>€10\text{mln}$  macro cost impact for one indication) are included in the sluice. Before a drug-indication combination that is included in the sluice ('sluice drug') is admitted to the basic health insurance package, ZIN will assess the drug based on four package criteria (necessity, effectiveness, cost effectiveness, and feasibility) and, if necessary, the price and eligible population is negotiated by the ministry of Health, Welfare and Sport (VWS).

The entire sluice procedure consists of three phases: the preparation phase (market authorization until the declaration of completeness of the dossier), the assessment phase (declaration of completeness of the dossier until the ZIN advice on package inclusion) and the negotiation phase (ZIN advice on package inclusion until the completion of negotiations and inclusion in the health insurance act).

### Development of the model

A model has been developed to calculate the effects of the sluice. In this model, the effects of the sluice are expressed in both impact on health (in QALYs) and budget impact (in Euros). The effects of the sluice are calculated for two periods: the time during the sluice, and the time after the sluice. The effects during the sluice period are compared with three comparative scenarios that differ in lead time with the sluice. The effects after the sluice are calculated for different time periods, being 3 years, 5 years, and 10 years. The effects that are identified are the exclusion effect, the admission effect, the displacement effect, the net health effect and the budget effect.

Several modelling decisions had to be made to develop a model that maps future effects of the sluice but also retrospectively analyses the effects of the sluice

over the 2015-2021 period. These assumptions affect the results. The assumptions are used consistently in the developed methodology for the period during and after the sluice, and for both the sluice and the comparative route. By using different scenarios, the results give insight in the magnitude of the effects of the sluice procedure. In addition, the results can be used to gain insight in the relationship between the health and financial effects during and after the sluice procedure. The assumptions and limitations of our model are explicitly discussed in the report.

## **Results of the retrospective analysis**

### Classification of the dossiers

A total of 62 dossiers were included, which were submitted to ZIN between 2015 and 2021. Of these 62 dossiers (reference date 31 December 2022), the sluice period had been completed for 43 dossiers (of which 37 were admitted and 6 were not admitted), 11 dossiers are still being negotiated, and 8 dossiers have not been assessed or have been assessed via a pilot (7 reports for multiple myeloma drugs, 1 report where the manufacturer withdrew the drug).

Looking at the effectiveness and cost-effectiveness of the drugs in question, we see that in 16 dossiers the drug was more effective than standard of care and was also cost effective, that in 15 dossiers the drug was more effective than standard of care but not cost effective, and 17 dossiers had an exemption for the cost-effectiveness analysis because the drug was at least therapeutically equivalent to the standard of care. In addition, 6 dossiers have not been admitted to the basic health care package because they did not meet with the current standards of science and practice, 1 manufacturer withdrew the dossier, and 7 dossiers for multiple myeloma treatments were included.

### Lead times

The average lead time of admitted sluice drugs was 440 days, of which 92 days preparation time, 153 days assessment time, and 184 days of negotiation time. The average lead time for non-admitted sluice drugs was 384 days, which was mainly caused by the lack of negotiation time (after all, there is no negotiation because the product received a negative assessment from ZIN). Multiple myeloma drugs had an average lead time of 922 days. The average lead time has increased from 225 days in 2015 to 518 days in 2020. Lead times have increased in every phase of the sluice. In addition we see a variation between drugs that are probably cost-effective after assessment by ZIN and drugs that are not cost-effective after assessment. On average, the lead time of (probably) cost-effective drugs is shorter than that of non-cost-effective drugs.

### Retrospective analysis of the effects

A total of 29 sluice drugs, which entered the sluice in the period 2015-2021 and have completed the procedure, have been included in the retrospective analysis. In principle, drugs are not available to patients during the sluice period, but if the drug would have accessed the health insurance package via a comparative route

it might have been available. During the sluice procedure, between 1,313 and 6,534 extra QALYs could have been gained, depending on the lead time of the comparative scenario. The budget effect during the sluice period is between €103mIn and €382mIn. In the 5 years after admission of the sluice drugs in the health insurance package, there was a health gain of 49,805 to 61,889 QALYs, depending on the negotiated discount. The budget effect after the sluice is between €2,086mIn and €2,889mIn.

The results show that the total health effects of drugs placed in the sluice between 2015 and 2021 vary between 5,551 and 10,772 extra QALYs, compared to the comparative routes, using a time horizon of 5 years. The budget effect is a saving of between €906 million and €1,185 million.

In the base case, this means that if all 29 drugs had been available after 134 days, 4,379 QALYs *could* have been gained. This would have had a budget impact of €264mIn. In the base case analysis, a net 12,085 QALYs were gained in the 5 years after admission of the sluice drugs into the health insurance package. Because of the price negotiations, a total of €803mIn was saved in these 5 years. Despite the health loss due to later admission of the new drugs, the sluice leads to a net health gain of 7,706 QALYs and cost savings of €1,067mIn.

Even 3 years after admission of the sluice drugs in the health insurance package, the sluice leads to health gains and cost savings when compared with the average scenario with the average package discount applied.

## **Conclusions**

The sluice procedure is a short-term investment with the aim of achieving positive effects in the long term. A trade-off is made between (more) rapid admission to the health insurance and the positive long-term effects (reduced displacement) to be achieved through negotiation. The results show that the sluice does not capitalize on the potential health benefits of new innovative medicines in the short term, but that it limits health loss due to displacement in the long term.

The results indicate that the long-term effects outweigh the short-term exclusion of new drugs from the market. These effects depend not only on the potential health benefits of the new drug, but also on the lead time of the comparative route and the price being negotiated. Furthermore, the results show that the lead times of the sluice have increased in recent years. It is important to monitor these lead times. In case of increasing lead times, increasing negotiation effects would be required to capitalize on the positive effects of the sluice.

## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

In 2015 is de sluis ingevoerd voor de beoordeling van intramurale geneesmiddelen. In de sluis worden nieuwe intramurale geneesmiddelen en behandelingen geplaatst die een hoog financieel risico vormen. Door plaatsing in de sluis is behandeling met dat geneesmiddel (voor één of meerdere indicaties) tijdelijk uitgesloten van het basispakket. Voorafgaand aan de beslissing over pakkettoelating wordt eerst een beoordeling door Zorginstituut Nederland (hierna ZIN) uitgevoerd en zo nodig over de prijs onderhandeld door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (hierna VWS). De criteria voor het plaatsen van een geneesmiddel in de sluis zijn wettelijk vastgelegd. Dit om te zorgen dat het geneesmiddel ingezet wordt bij patiënten die er het meeste baat bij hebben, en om verdringing te voorkomen, doordat potentieel niet-kosteneffectieve zorg met een hoge budgetimpact niet zomaar instroomt in het basispakket.

Hoewel de sluis ingezet wordt om te voorkomen dat potentieel niet-kosteneffectieve zorg met een hoge budgetimpact het pakket instroomt kan de sluis ook een negatief effect hebben. Tijdens de sluisperiode worden geneesmiddelen namelijk uitgesloten van het basispakket wat er toe leidt dat ze gedurende deze periode niet beschikbaar zijn voor patiënten. Dit kan leiden tot gezondheidsverlies. Hoewel de genoemde voor- en nadelen van de sluis theoretisch duidelijk zijn, is het onduidelijk hoe die voor- en nadelen in de praktijk precies uitpakken én uitgedrukt hebben in de periode van 1 januari 2015 tot en met 31 december 2022. Met dit onderzoek wil ZIN zicht krijgen op de effecten van de sluis in de praktijk.

### 1.2 Onderzoeksvraag

ZIN wil de effecten van de sluis over de afgelopen jaren (2015 tot en met 2021) in beeld brengen én wil de mogelijkheid hebben om toekomstige effecten van de sluis in kaart te brengen. Hiervoor heeft zij de volgende onderzoeksdoelstellingen geformuleerd:

1. Ontwikkeling van een rekenmethode waarmee ZIN zelf, nu én in de toekomst, de effecten van de sluis op gezondheid kan meten.
2. Retrospectief analyseren van de geneesmiddelen die tussen 1 januari 2015 en 31 december 2021 in de sluis zijn opgenomen.

## 1.3 Leeswijzer

Het doel van dit onderzoek is om een rekenmethode te ontwikkelen en toe te passen om de effecten van de sluis in de praktijk in beeld te brengen. We beschrijven in hoofdstuk 2 hoe de sluis werkt en wat de mogelijke positieve en negatieve effecten zijn die de sluis met zich meebrengt. In hoofdstuk 3 beschrijven we de rekenmethode die ontwikkeld is om de effecten van de sluis in beeld te brengen. In hoofdstuk 3.5 beschrijven we de beschikbare data en brengen we, op basis van de beschikbare gegevens bij ZIN, de effecten van de sluis in kaart voor de geneesmiddelen die in de periode van 1 januari 2015 tot en met 31 december 2021 in de sluis zijn geplaatst. In hoofdstuk 5 vatten we de belangrijkste resultaten samen, reflecteren we op de resultaten en geven we aanbevelingen voor vervolgonderzoek.

**Tabel 1 Gehanteerde begrippen**

Afkorting	Betekenis
BFAG	Buro Financiële Arrangementen Geneesmiddelen
BIA	Budgetimpactanalyse
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
EC	Europese Commissie
FE dossier	Farmaco-economisch dossier
FT dossier	Farmacotherapeutisch dossier
ICER	Incrementele Kosteneffectiviteitsratio
LYs	Life Years (levensjaren)
POINT	Presentatie van de Opportuniteitskosten van Introductie van Nieuwe (medische) Technologieën
SD	Standaard deviatie
Sluisgeneesmiddelen	Intramuraal geneesmiddel-indicatiecombinaties die een hoog macro budgettair risico vormen
SW&P	Stand van de wetenschap en praktijk
QALYs	Quality Adjusted Life Years (kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren)
ZIN	Zorginstituut Nederland



## 2 Institutionele context

### 2.1 Achtergrond

Geneesmiddelen zijn een belangrijk onderdeel van de Nederlandse gezondheidszorg. Elk jaar gebruiken zo'n 11 miljoen Nederlanders één of meerdere geneesmiddelen uit het basispakket (2017-2021)<sup>2</sup>. Dit getal was de afgelopen jaren stabiel. Daarentegen stegen de uitgaven aan geneesmiddelen de afgelopen jaren aanzienlijk. Met name de kosten voor dure<sup>3</sup> geneesmiddelen stegen de afgelopen jaren hard, namelijk met gemiddeld 8% per jaar van 2,5 miljard euro in 2017 naar 3,3 miljard euro in 2021<sup>4</sup>.

De Zorgverzekeringswet (Zvw) beschrijft welke (dure) geneesmiddelen in Nederland in aanmerking komen voor (gedeeltelijke) vergoeding uit het basispakket. Alleen geregistreerde geneesmiddelen waarvoor marktautorisatie is verleend en die voldoen aan de Stand der Wetenschap en Praktijk (SW&P) komen voor vergoeding uit het basispakket in aanmerking. Marktautorisatie kan verleend worden via een nationale procedure, door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), of via een centrale procedure, door de Europese Commissie (EC). Alleen wanneer een geneesmiddel voor de patiënt veilig is bevonden en de voordelen opwegen tegen de nadelen (ook wel bekend als de benefit-harm afweging), wordt een handelsvergunning verleend. Dit wordt in de nationale procedure beoordeeld door het CBG, en in de centrale procedure door het Europees Medicijnen Agentschap (EMA).

De therapeutische waarde van een geneesmiddel ten opzichte van de in Nederland geldende standaardbehandeling, de prijs, de budgetimpact en de ratio tussen de incrementele kosten en effecten bepalen of een geneesmiddel in aanmerking komt voor vergoeding vanuit de basisverzekering.

Bij opname in de basisverzekering wordt daarbij onderscheid gemaakt tussen extramurale- en intramurale geneesmiddelen. Extramurale geneesmiddelen zijn op recept van een arts verkrijgbaar bij de (openbare) apotheek en zijn in de Zvw beschreven als farmaceutische zorg. Deze geneesmiddelen komen voor vergoeding in aanmerking nadat ze zijn opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het GVS is een gesloten systeem. Dit betekent dat VWS altijd een beslissing moet nemen over opname. Hiervoor laat VWS zich adviseren door ZIN.

Intramurale geneesmiddelen zijn onderdeel van een ziekenhuisbehandeling en staan in de Zvw beschreven als medische specialistische zorg. Er zijn grofweg

---

<sup>2</sup> Zorginstituut Nederland / GIP. Geactualiseerd op: 11-04-2022. Bezoekt op: 02-01-2023

<sup>3</sup> Definities dure geneesmiddelen: extramuraal (vergoeding hoger dan 15 miljoen euro in het meest actuele jaar, en de gemiddelde vergoeding per gebruiker is hoger dan 1000 euro), intramuraal (add-on geneesmiddel, duurder dan 1000 euro p.p.j.).

<sup>4</sup> Zorginstituut Nederland / GIP. Geactualiseerd op: 11-04-2022. Bezoekt op: 02-01-2023

drie routes te onderscheiden waarop specialistische geneesmiddelen het basispakket kunnen instromen. Zie Figuur 1 voor een visualisatie van de verschillende toelatingsroutes voor intramurale geneesmiddelen.

In principe stromen intramurale geneesmiddelen als onderdeel van een diagnose-behandelcombinatie (DBC) het basispakket in. Dit betekent dat een nieuw intramuraal geneesmiddel of een bestaand geneesmiddel voor een nieuwe indicatie direct deel uitmaakt van het basispakket wanneer marktautorisatie is verleend en het voldoet aan de SW&P.<sup>5</sup>

Dit geldt echter niet voor alle intramurale geneesmiddelen. Nieuwe intramurale geneesmiddelen of bestaande intramurale geneesmiddelen voor een nieuwe indicatie met een hoge prijs per patiënt (>€1.000 per patiënt per jaar) worden als add-on bij een bestaande DBC opgenomen in het basispakket. In de praktijk komt het nauwelijks voor dat de prijs van een nieuw intramuraal geneesmiddel-indicatiecombinatie lager dan €1.000 per patiënt per jaar is. Geneesmiddel-indicatiecombinaties met een hoge prijs per patiënt per jaar die geen groot risico op het zorgbudget vormen worden eerst beoordeeld door de Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen (CieBAG) van Zorgverzekeraars Nederland (ZN). De CieBAG organiseert de procesgang van de add-on-aanvragen aan de verzekeraarszijde en beoordeelt of een add-on noodzakelijk is en of een aanvraag kan worden ingediend bij de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) voor markttoetreding.<sup>6</sup> Wanneer de CieBAG de prijs van het geneesmiddel te hoog acht, onderhandelt het Clean Team van ZN met de farmaceut over de prijs.

Daarnaast wordt op basis van de Horizonscan Geneesmiddelen bepaald of er de komende jaren nieuwe geneesmiddel-indicatiecombinaties worden verwacht met een hoge prijs of welke een groot risico vormen op het zorgbudget.<sup>7</sup> Intramurale geneesmiddel-indicatie combinaties met een verwacht hoog macrokostenbeslag (>€40mln<sup>8</sup> voor alle indicaties van het geneesmiddel, of >€50.000 per patiënt per jaar en >€10mln macrokostenbeslag voor één indicatie) kunnen enkel instromen in het basispakket via de pakketsluis (hierna: sluis).

Dit onderzoek focust zich op geneesmiddel-indicatiecombinaties<sup>9</sup> die in aanmerking komen voor markttoetreding via de sluis. De sluisprocedure lichten we hieronder toe.

---

<sup>5</sup> Beoordelingsprocedure specialistische geneesmiddelen. Geactualiseerd op: 11 mei 2020. Zorginstituut Nederland. Bezocht op: 05-12-2022

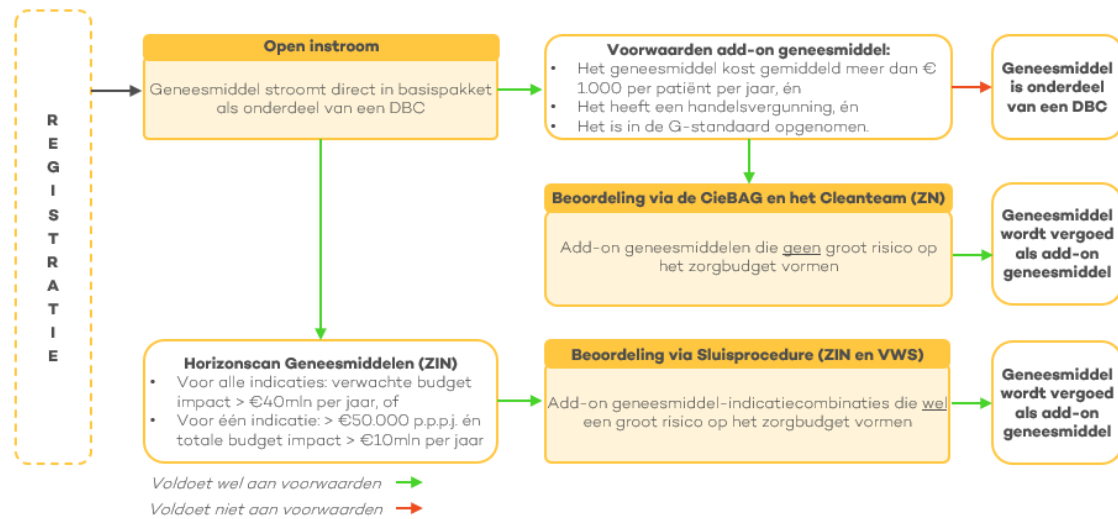
<sup>6</sup> ZN. <https://www.znformulieren.nl/formulieren?folderid=6829604864&title=CieBAG>. Bezocht op 27-01-2023

<sup>7</sup> Horizonscan Geneesmiddelen – ZIN. <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/> Bezocht op 8-02-2023

<sup>8</sup> Vanaf juli 2023 wordt deze grens teruggebracht naar 20 miljoen euro

<sup>9</sup> Als we het over geneesmiddelen hebben die opgenomen zijn in de sluis bedoelen we dus de geneesmiddel-indicatiecombinaties die in aanmerking komen voor markttoetreding via de sluis. De term geneesmiddel en geneesmiddel-indicatiecombinatie wordt beide gebruikt.

**Figuur 1: Toelatingsroutes intramurale geneesmiddelen**



## 2.2 Toelichting sluisprocedure

Om de uitgaven aan dure intramurale geneesmiddelen te drukken heeft de overheid verschillende kostendrukkende beleidsmaatregelen ingevoerd. Waar tot 2006 alle intramurale geneesmiddelen na marktautorisatie automatisch werden opgenomen in de basisverzekering, is na 2006 een systeem van voorwaardelijke toelating ingevoerd. Tussen 2006 en 2012 werden geneesmiddelen, die aan de criteria voldeden, voorwaardelijk toegelaten voor een periode van vier jaar. Binnen deze periode werd aanvullende informatie over de effectiviteit in de praktijk verzameld, waarna een herbeoordeling door ZIN plaatsvond. Dit systeem is in 2015 vervangen door de sluis.

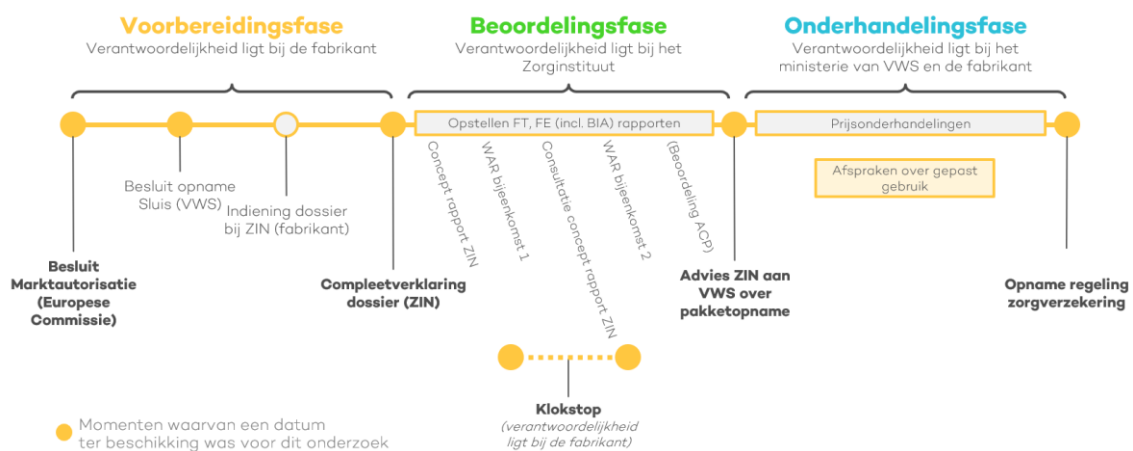
De sluis heeft als doel om nieuwe, relatief dure intramurale geneesmiddel-indicatiecombinaties op betaalbare wijze toegankelijk te maken en te houden binnen het basispakket en verdringing van andere zorg te voorkomen.<sup>10</sup> Daarom worden intramurale geneesmiddelen die een groot financieel risico vormen voor de maatschappij in de sluis opgenomen (>€40mln<sup>11</sup> voor alle indicaties van het geneesmiddel, of >€50.000 per patiënt per jaar en >€10mln macrokostenbeslag voor één indicatie). Voor deze geneesmiddelen, wordt het namelijk niet verantwoord geacht om ze zonder meer het basispakket in te laten stromen.<sup>10</sup> Geneesmiddelen die in de sluis zijn opgenomen (hierna: sluisgeneesmiddelen) worden tijdelijk uitgesloten van vergoeding in het basispakket. Voordat een sluisgeneesmiddel wordt toegelaten dient een beoordeling plaats te vinden door ZIN en, zo nodig, over de prijs en omvang van de indicatie te worden onderhandeld door VWS.

<sup>10</sup> Bron: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stb-2018-131.html>. Bezocht op 05-12-2022

<sup>11</sup> Vanaf juli 2023 wordt deze grens teruggebracht naar 20 miljoen euro

Door voortschrijdend inzicht en evaluatie van het proces is de inrichting van de sluisprocedure voortdurend in ontwikkeling. Momenteel worden geneesmiddel-indicatiecombinaties in de sluis geplaatst op basis van de Horizonscan Geneesmiddelen en bestaat de gehele sluisprocedure uit drie fases: de voorbereidingsfase, de beoordelingsfase en de onderhandelingsfase. Een overzicht van het proces- van marktautorisatie tot opname in het basispakket wordt weergegeven in Figuur 2. We beschrijven per fase hoe de procedure eruit ziet en welke stappen worden doorlopen.

**Figuur 2: Overzicht proces marktautorisatie tot opname basispakket** <sup>12, 13, 14</sup>



### Fase 1: Voorbereidingsfase

Nog voor marktautorisatie worden intramurale geneesmiddelen of behandelingen door ZIN aangemerkt als kandidaat voor de sluis. De informatie die hiervoor nodig is haalt ZIN uit de Horizonscan Geneesmiddelen<sup>15</sup>. Als het CBG of de EC respectievelijk Nederlandse of EU marktautorisatie voor het geneesmiddel heeft verleend start de voorbereidingsfase. Vervolgens besluit de minister van VWS over definitieve opname in de sluis. Tussen de marktautorisatie en de definitieve plaatsing in de sluis zit maximaal 30 dagen. Op het moment dat de geneesmiddel definitief in de sluis is geplaatst kan de fabrikant een dossier indienen bij ZIN, op basis waarvan ZIN de beoordelingsfase start. De verantwoordelijkheid voor indiening van de farmacotherapeutische (FT) en farmaco-economische (FE) dossiers en de budgetimpactanalyse (BIA) ligt bij de fabrikant.

<sup>12</sup> Beoordelingsprocedure specialistisch geneesmiddelen.pdf (Zorginstituut Nederland, 2020). Bezocht op 12-12-2022

<sup>13</sup> [https://www.hollandbio.nl/wp-content/uploads/2020/12/infographic-vergoeding-intramurale-geneesmiddelen\\_final.pdf](https://www.hollandbio.nl/wp-content/uploads/2020/12/infographic-vergoeding-intramurale-geneesmiddelen_final.pdf). Bezocht op: 12-12-2022

<sup>14</sup> BS Health Consultancy: Rapportage Toelatingslandschap Geneesmiddelen Nederland: hoepels en knelpunten t.b.v. de VIG (2020)

<sup>15</sup> In de Horizonscan Geneesmiddelen geeft het Zorginstituut en andere zorgpartijen overzicht van intramurale en extramurale geneesmiddelen die op de markt verwacht worden. De Horizonscan kijkt 2 jaar vooruit.

Wanneer tijdens de evaluatie blijkt dat het geneesmiddel een lagere macro budgettaire impact heeft dan de grenswaarden voor opname in de sluis, dan wordt de sluisprocedure zoals normaal afgerond.

## **Fase 2: Beoordelingsfase**

Zodra het dossier van de fabrikant definitief is en compleet is verklaard door ZIN, start de beoordelingsfase. ZIN beoordeelt het sluisgeneesmiddel aan de hand van vier pakketcriteria<sup>16</sup>:

1. Noodzakelijkheid: Hoe hoog is de ziektelast voor de patiënt? Is er een belangrijk gezondheidsprobleem?
2. Effectiviteit: Hoe goed werkt het geneesmiddel? Is er een behandeling die het probleem kan oplossen?
3. Kosteneffectiviteit: Wat kost een geneesmiddel ten opzichte van wat het oplevert voor de patiënt? Staan de effecten van de behandeling in redelijke verhouding tot de kosten?
4. Uitvoerbaarheid: Is opname van de behandeling in het pakket in de praktijk te realiseren? Liggen de kosten van de behandeling buiten het bereik van het individu en binnen het bereik van de samenleving?

Tijdens de beoordeling laat ZIN zich doorgaans tweemaal adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) en, indien nodig, door de Adviescommissie Pakket (ACP). Belanghebbende partijen zoals patiëntenverenigingen, zorgverleners, zorgverzekeraars en de fabrikant worden tijdens de beoordeling geconsulteerd.<sup>17</sup> Het geneesmiddel dient altijd te voldoen aan de SW&P. Indien een geneesmiddel niet voldoet aan de SW&P wordt het niet in het basispakket opgenomen.<sup>16</sup> Het geneesmiddel blijft dan opgenomen in de sluis.

De beoordelingsfase eindigt met een advies aan de minister van VWS. Bij een negatieve beoordeling op kosteneffectiviteit maar een positieve beoordeling op de overige pakketcriteria kan ZIN adviseren om over de prijs te onderhandelen. Daarnaast worden aanbevelingen gedaan over gepaste inzet van het geneesmiddel, bijvoorbeeld over voor welke patiënten(groep) het geneesmiddel geschikt is en welke afspraken hierover zijn gemaakt met de betreffende beroepsgroep.<sup>17</sup> In de beoordelingsfase ligt de verantwoordelijkheid bij ZIN. De fabrikant heeft de plicht om input te leveren en te reageren op vragen vanuit ZIN. Als gevolg van de inhoudelijke beoordeling in de sluis kunnen drie situaties ontstaan:

- a. Een geneesmiddel voldoet niet aan de SW&P en wordt niet toegelaten tot het pakket;

---

<sup>16</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2017/09/06/rapport-pakketadvies-in-de-praktijk-wikken-en-wegen-voor-een-rechtvaardig-pakket>. Rapport Pakketadvies in de praktijk: wikken en wegen voor een rechtvaardigpakket

<sup>17</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>. Bezocht op: 29-12-2022



- b. Een geneesmiddel voldoet wel aan de SW&P, maar is niet kosteneffectief. Het geneesmiddel krijgt wel een positief advies, maar ZIN adviseert om een korting te onderhandelen. ZIN verwijst dan door naar het Bureau Financiële Arrangements Geneesmiddelen (BFAG) van het ministerie van VWS voor prijsonderhandeling;
- c. Een geneesmiddel voldoet aan de SW&P en het geneesmiddel is kosteneffectief. Een prijsonderhandeling is dan in principe niet nodig. Wel kan er dan soms besloten worden om het geneesmiddel alsnog door te verwijzen naar het BFAG voor onderhandeling vanwege de hoge budgetimpact.

### **Fase 3: Onderhandelingsfase**

Tijdens de onderhandelingsfase wordt over de prijs onderhandeld en worden afspraken gemaakt over gepaste inzet. De minister van VWS besluit over definitieve opname van het geneesmiddel in het basispakket. In de onderhandelingsfase ligt de verantwoordelijkheid bij het ministerie van VWS en de fabrikant.

## 3 Methode

### 3.1 Theoretisch kader

Om de effecten van de sluis in kaart te brengen is een rekenmodel ontwikkeld. In dit model worden de effecten van de sluis uitgedrukt in impact op zowel de gezondheid (in *quality adjusted-life years*; QALYs) als de budgetimpact (in Euro's). Het model is opgesteld in MS Excel (jaar 2023, versie 2302).

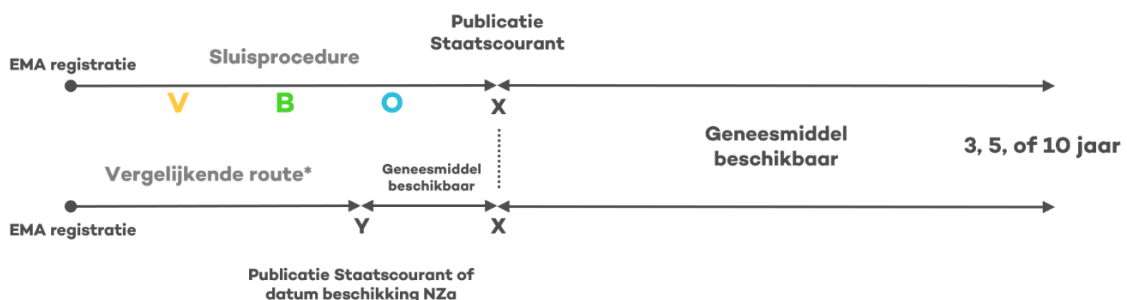
#### 3.1.1 Tijdshorizon

De effecten van de sluis worden berekend voor twee periodes; de sluisperiode en de periode na de sluis. De effecten na de sluis worden voor verschillende tijdsperiodes in kaart gebracht, namelijk 3 jaar, 5 jaar en 10 jaar.

De sluisperiode start op het moment dat het geneesmiddel door de EMA geregistreerd wordt. Dit betekent namelijk dat marktautorisatie is verleend en er definitief besloten wordt het geneesmiddel in de sluis te plaatsen. De sluisperiode loopt gedurende de gehele voorbereidingsfase, de beoordelingsfase en eventuele onderhandelingsfase. De sluisperiode eindigt bij een publicatie in de Staatscourant. Het moment dat het geneesmiddel de sluisperiode heeft doorlopen is voor elk geneesmiddel verschillend en afhankelijk van de doorlooptijd.

De periode na de sluis start voor elke sluisgeneesmiddel op het moment van de publicatie in de Staatscourant. Vanaf dat moment wordt voor elk sluisgeneesmiddel in beeld gebracht wat de effecten zijn. In de *base case* berekenen we de effecten na de sluis voor een periode van 5 jaar. Zie Figuur 3 voor een visualisatie van de gehanteerde tijdshorizon en het onderscheid in de twee periodes.

**Figuur 3: Visualisatie tijdshorizon**



**x** is de doorlooptijd van het sluisgeneesmiddel, dit is verschillend per dossier

**y** is de gemiddelde doorlooptijd van de vergelijkende route

**V** = voorbereidingsfase

**B** = beoordelingsfase

**O** = onderhandelingsfase

\* We vergelijken de sluis met drie verschillende scenario's waarin de doorlooptijd verschilt. Hiervoor gebruiken we een minimum, gemiddelde, maximum scenario.

### 3.1.2 Vergelijkende scenario's

Om inzicht te krijgen in de effecten van de sluis, vergelijken we de effecten van de sluis met drie verschillende scenario's die verschillen in de doorlooptijd (van EMA registratie tot en met opname in het basispakket):

- ◆ Minimaal scenario: waarbij we de aanname maken dat een geneesmiddel direct wordt toegelaten tot de markt. Dit houdt in dat de doorlooptijd 0 dagen is. In de praktijk is dit niet realistisch omdat bij elke markttoelating getoetst moeten worden op SW&P wat leidt tot een bepaalde doorlooptijd. Dit scenario geeft daarmee de ondergrens van de effecten aan.
- ◆ Gemiddeld scenario: waarbij we de aanname maken dat de doorlooptijd maximaal gelijk is aan de gemiddelde doorlooptijd van geneesmiddelen met een hoge prijs per patiënt per jaar, maar een relatief laag verwacht macrokostenbeslag. Hiervoor gebruiken we de gemiddelde doorlooptijd van de add-on geneesmiddelen die niet via de sluis de markt betreden. De tijdsduur tussen EMA registratie en de datum van de ingang van de beschikking van de NZa is voor deze geneesmiddelen gemiddeld 134 dagen.<sup>18,19</sup>
- ◆ Maximaal scenario: waarbij we de aanname maken dat de doorlooptijd maximaal gelijk is aan de gemiddelde doorlooptijd van het GVS voor extramurale geneesmiddelen die op lijst 1A komen. Voor extramurale geneesmiddelen die op lijst 1A komen is de tijdsduur tussen EMA registratie en plaatsing in de Staatcourant gemiddeld 346 dagen.<sup>20,21</sup>

### 3.1.3 Effecten tijdens en na de sluisperiode

Voor de sluisperiode en de periode na de sluis brengen we verschillende effecten in beeld namelijk het uitsluitingseffect, het toelatingseffect, het verdringingseffect, het netto gezondheidseffect en het budgeteffect. We lichten deze hieronder nader toe. Een visuele weergave van de effecten is weergegeven in Figuur 4.

---

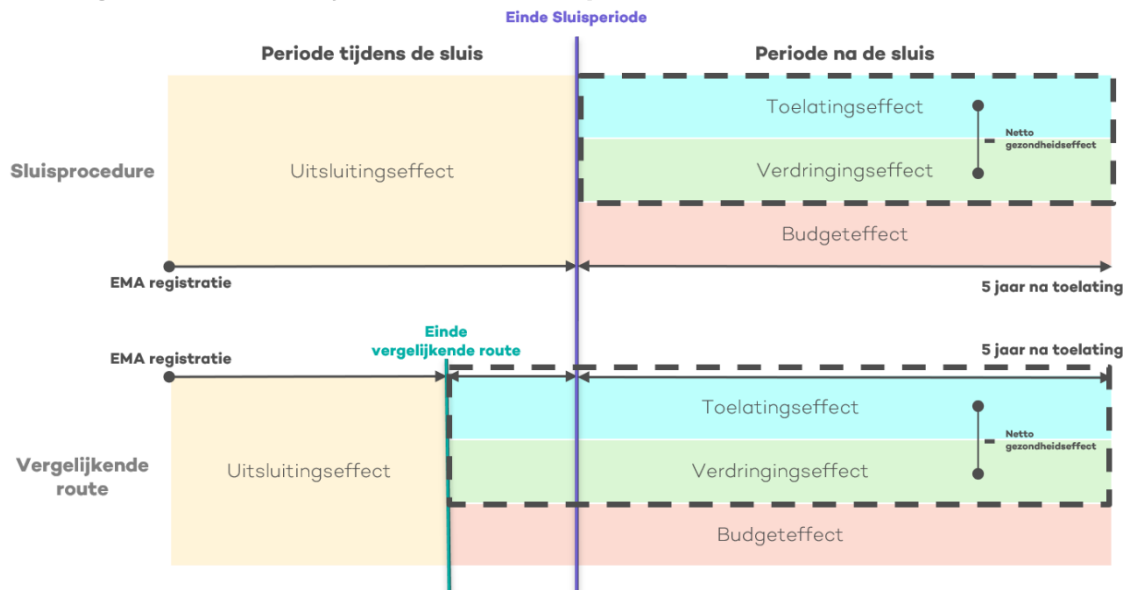
<sup>18</sup> Bij geneesmiddelen die binnen de sluis een lagere doorlooptijd hebben dan het gemiddelde van 134 dagen wordt de doorlooptijd van de sluis aangehouden voor dit betreffende geneesmiddel. Dit wordt nader toegelicht in de modelaannames.

<sup>19</sup> Toelatingslandschap Geneesmiddelen Nederland: hoepels & knelpunten. BS Health (dec 2020) Via: <https://y6e7t2d5.stackpathcdn.com/production/documents/Rapportage-Toelatingslandschap-GNSM-NL.pdf> bezocht op 27 januari 2023.

<sup>20</sup> Bij geneesmiddelen die binnen de sluis een lagere doorlooptijd hebben dan het maximum van 346 dagen wordt de doorlooptijd van de sluis aangehouden voor dit betreffende geneesmiddel. Dit wordt nader toegelicht in de modelaannames.

<sup>21</sup> Bron: Toelatingslandschap Geneesmiddelen Nederland: hoepels & knelpunten. BS Health (dec 2020) Via: <https://y6e7t2d5.stackpathcdn.com/production/documents/Rapportage-Toelatingslandschap-GNSM-NL.pdf> bezocht op 27 januari 2023.

**Figuur 4: Effecten tijdens en na de sluisperiode**



### 1. Het uitsluitingseffect

Het uitsluitingseffect geeft aan hoeveel gezondheid (uitgedrukt in QALYs) gewonnen had kunnen worden tijdens de uitsluiting van de nieuwe geneesmiddel-indicatiecombinatie. Als een geneesmiddel in de sluis wordt geplaatst is het (nog) niet beschikbaar in de zorgverzekering. Patiënten moeten in deze periode dus ‘wachten’ tot het sluisgeneesmiddel beschikbaar komt. Tijdens deze ‘wachterperiode’ is de potentiële gezondheidswinst als effect van het nieuwe sluisgeneesmiddel nog niet beschikbaar. Dit is noodzakelijk om te voorkomen dat niet-kosteneffectieve geneesmiddelen zonder onderhandeling het basispakket instromen. Dit is echter niet wenselijk als kosteneffectieve geneesmiddelen minder snel beschikbaar zijn ten gevolge van de sluisperiode.

### 2. Het toelatingseffect

Nadat een sluisgeneesmiddel is toegelaten komt de gezondheidswinst beschikbaar voor patiënten. Dit is het toelatingseffect dat wordt uitgedrukt in de gezondheidswinst die wordt gewonnen als gevolg van de toelating van het sluisgeneesmiddel tot het basispakket (uitgedrukt in QALYs). Dit wordt afzonderlijk berekend voor de periode **voor** de sluis en de periode **na** de sluis.

### 3. Het verdringingseffect

Verdringing vindt plaats zodra nieuwe zorg wordt toegelaten tot het pakket en het budget niet mee groeit. Door toelating van nieuwe geneesmiddelen, zonder budgettaire groeiruimte, vinden er verschuivingen plaats in de wijze waarop het budget wordt besteed.<sup>22</sup>

<sup>22</sup> Dit is onwenselijk als er doelmatige zorg verdrongen wordt. Wanneer ondoelmatige of onnodige zorg verdrongen wordt, heeft dat geen nadelige gevolgen voor de gezondheid van de populatie en is er sprake van een positief verdringingseffect. Doordat wij geen onderscheid kunnen maken in welke zorg verdrongen wordt, is het niet mogelijk om onderscheid te maken tussen wenselijke en onwenselijke verdringing.

Verdringing kan geoperationaliseerd worden als het gezondheidsverlies (uitgedrukt in QALYs) als gevolg van het verlies van zorg die niet meer gerealiseerd kan worden, met als oorzaak de toelating van het nieuwe geneesmiddel. De aanname hierbij is dat het budget dat besteed wordt aan het nieuwe geneesmiddel niet meer besteed kan worden aan andere zorg. De mate van verdringing hangt dus af van de budgetimpact van het nieuwe geneesmiddel en kan beïnvloed worden door prijsonderhandeling (een lagere prijs leidt tot minder verdringing omdat de budgetimpact lager is).

Als niet-kosteneffectieve geneesmiddelen worden toegelaten leidt dit tot meer verdringing omdat, bij een gelijkblijvend budget, minder gezondheid wordt gerealiseerd dan met het budget idealiter gerealiseerd had kunnen worden. Er moeten namelijk middelen voor het nieuwe geneesmiddel vrijgemaakt worden die anders aan kosteneffectievere geneesmiddelen uitgegeven zouden kunnen worden.<sup>23</sup>

Om verdringingseffecten te kwantificeren is er al eerder onderzoek uitgevoerd door IQ Healthcare, in opdracht van ZIN. Zij ontwikkelden de POINT tool.<sup>23</sup> Met de POINT tool kunnen de opportuniteitskosten van toelating van een nieuwe medische technologie tot het verzekerde pakket zichtbaar gemaakt worden. In ons onderzoek maken we voor het bepalen van het verdringingseffect gebruik van deze POINT tool. Kanttekeningen bij de POINT tool zijn dat deze alleen verdringing binnen de medisch specialistische zorg (MSZ, ziekenhuiszorg) in kaart brengt en dat deze schattingen zijn bepaald met data uit 2012-2014. Daarnaast wordt de budgetimpact uit de budgetimpactanalyse gebruikt om de mate van verdringing te bepalen, dit betekent dat enkel de geneesmiddelkosten worden meegenomen, en niet het breed maatschappelijk kostenperspectief dat in de kosteneffectiviteitsanalyse wordt gebruikt.

#### **4. Netto gezondheidseffect**

Het netto gezondheidseffect wordt berekend door de gezondheidswinst te corrigeren voor het verdringingseffect. Tijdens de sluisperiode is het netto gezondheidseffect dus het uitsluitingseffect minus het verdringingseffect en na de sluisperiode is het netto gezondheidseffect het toelatingseffect minus het verdringingseffect. Met de toelating van nieuwe geneesmiddelen vindt er namelijk ook verdringing plaats die moet worden meegenomen in het bepalen van het gezondheidseffect dat optreedt als gevolg van het toelaten van een geneesmiddel.

#### **5. Budget effect**

Als nieuwe geneesmiddelen worden toegelaten op de markt levert dit gezondheidswinst op maar heeft dit ook impact op het bestaande budget. Bij een gelijkblijvend budget treden, door het toelaten van nieuwe geneesmiddelen, verdringingseffecten op. De omvang van deze verdringingseffecten is afhankelijk

---

<sup>23</sup> POINT 1.0 – Verdringingseffecten zichtbaar maken. IQ Healthcare.

<https://www.iqhealthcare.nl/nl/kennisbank/tools/point-10-verdringingseffecten-zichtbaar-maken/>



van de prijs van het nieuwe geneesmiddel. Hoe hoger de prijs en het volume, hoe hoger de budgetimpact en hoe hoger de verdringing. Het budget effect geeft inzicht in hoeveel van het budget besteed wordt aan deze nieuwe geneesmiddelen.

Om het budget effect te bepalen gebruiken we drie scenario's. Dit omdat de lijstprijzen die worden ingediend voor de beoordeling tijdens de sluis (in het FE dossier) niet de prijzen zijn die in de praktijk betaald worden voor geneesmiddelen. Tijdens de onderhandelingsfase van de sluis onderhandelt BFAG met de fabrikant over de prijs, waardoor de werkelijke prijs lager is dan de lijstprijs. Deze financiële arrangementen zijn niet publiekelijk bekend. Om deze reden hanteren we drie prijsscenario's om de impact van de sluis door te rekenen:

1. Lijstprijs: de lijstprijs zoals publiekelijk bekend en gehanteerd door de fabrikant bij indiening van het dossier voor in de sluis.
2. Advieskorting ZIN: de lijstprijs, gereduceerd met het door ZIN geadviseerde kortingspercentage.
3. Gemiddelde arrangementskorting: lijstprijs gereduceerd met de gemiddelde arrangementskorting die wordt gegeven na onderhandeling. Deze korting verschilt per jaar, zoals weergegeven in Tabel 2.<sup>24</sup>

**Tabel 2: Gemiddelde arrangementskorting intramurale geneesmiddelen in 2015-2021**

Jaar	Gemiddelde arrangementskorting*
2015	18,7% <sup>25#</sup>
2016	22,9% <sup>25#</sup>
2017	20,6% <sup>24</sup>
2018	22,0% <sup>24</sup>
2019	29,0% <sup>24</sup>
2020	33,6% <sup>24</sup>
2021	NA <sup>§</sup>
2022	NA <sup>§</sup>

\* Berekend als de vertrouwelijke uitgavenverlaging / de gerealiseerde uitgaven

# Voor 2015 en 2016 zijn de financiële arrangementen alleen bekend voor de gecombineerde groep van extramurale en intramurale geneesmiddelen

§ Voor 2021 en 2022 zijn de gemiddelde arrangementskortingen nog niet bekendgemaakt – op dit moment wordt in de rekenmethode bij deze scenario's de korting van 2020 toegepast voor 2021 en 2022 (n=17).

<sup>24</sup> Voortgangsbrief financiële arrangementen geneesmiddelen 2021. Brief aan de Tweede Kamer, <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2021/12/16/kamerbrief-over-voortgangsbrief-financiële-arrangementen-geneesmiddelen-2021>.

Hoewel de korting voor niet-kosteneffectieve geneesmiddelen waarschijnlijk hoger ligt is dit niet voor elk jaar bekend en is tevens geen onderscheid gemaakt tussen de gemiddelde arrangementskorting voor kosteneffectieve geneesmiddelen en niet-kosteneffectieve geneesmiddelen in de voortgangsbrief. Dit maakt dat we ervoor gekozen hebben te werken met de gemiddelde arrangementskorting en geen onderscheid maken tussen de type geneesmiddelen. In de praktijk betekent dit dat de korting op niet-kosteneffectieve geneesmiddelen mogelijk hoger kan liggen dan de gemiddelde arrangementskorting.

<sup>25</sup> Voortgangsbrief financiële arrangementen geneesmiddelen 2020. Brief aan de Tweede Kamer, <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-29477-691.pdf>

## 3.2 Rekenmodel

Vanuit het theoretisch kader hebben we een rekenmodel ontwikkeld dat inzicht geeft in het netto gezondheidseffect (in QALYs) (uitsluitingseffect–verdringingseffect) en de budgetimpact (in Euro's) als gevolg van de sluisprocedure. Hiervoor splitsen we het model in de twee periodes: de sluisperiode en de periode na de sluis.

### 3.2.1 Effecten tijdens de sluisperiode

Gedurende de sluisperiode is er sprake van zowel een uitsluitingseffect, dat optreedt door marktuitsluiting van het geneesmiddel als een toelatingseffect binnen de vergelijkende routes.

De sluisperiode loopt van EMA registratie tot en met publicatie in de Staatscourant (zie Figuur 3, periode **0** tot **x**). Gedurende deze gehele periode is het geneesmiddel uitgesloten van de markt. In deze periode treden geen gezondheidseffecten op<sup>26</sup>. Er hadden echter wel effecten kunnen zijn als het geneesmiddel direct dan wel eerder toegelaten zou zijn tot de markt. Deze hypothetische effecten geven inzicht in de baten en kosten die potentieel bereikt hadden kunnen worden in deze periode. Deze hypothetische effecten (de uitsluitingseffecten) bestaan, net als wanneer geneesmiddelen beschikbaar zijn, uit een toelatings-, verdringings-, netto gezondheids- en begrotingseffect.

We vergelijken de sluisperiode met drie vergelijkende routes waarbinnen het geneesmiddel eerder toegelaten wordt tot de markt (periode **y** tot **x** in Figuur 3). Voor de vergelijkende route brengen we zowel het uitsluitingseffect in beeld (het aantal dagen tussen **0** en **y** in Figuur 3) als het toelatingseffect (periode **y** tot **x** in Figuur 3). Voor de sluisperiode is het toelatingseffect per definitie 0 omdat het geneesmiddel gedurende de gehele sluisperiode niet beschikbaar is. Voor de vergelijkende route hangt het toelatingseffect af van de periode waarbinnen het geneesmiddel beschikbaar is.

We volgen hiervoor de volgende stappen:

---

<sup>26</sup> Geneesmiddelen zijn soms bij uitzondering wel verkrijgbaar in studieverband, of via *compassionate use* programma's bekostigd door de fabrikant. Dit is buiten de scope van dit onderzoek.

## Stap 1: berekenen uitsluitings- & toelatingseffect

Het uitsluitings- en toelatingseffect worden beide bepaald door te kijken naar de gezondheidswinst die kan worden behaald door het beschikbaar komen (toelaten) van het geneesmiddel. Het uitsluitingseffect (zie gele blok in figuur 4) wordt berekend door de extra QALYs die het geneesmiddel per patiënt oplevert te vermenigvuldigen met het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de nieuwe behandeling in jaar 1, gedurende de periode waarbinnen het geneesmiddel niet beschikbaar is (aantal dagen omgerekend naar jaren). Het toelatingseffect is de periode waarin het geneesmiddel in de vergelijkende route wel beschikbaar is (zie figuur 4, blauwe blok tijdens de sluisperiode). Dit drukken we beide uit in gewonnen QALYs<sup>27</sup>:

$$\text{Uitsluitingseffect} = \text{incr. QALYs} * \text{patiënten in aanmerking jaar 1} * \frac{\text{dagen niet beschikbaar}}{365.25}$$

$$\text{Toelatingseffect} = \text{incr. QALYs} * \text{patiënten in aanmerking jaar 1} * \frac{\text{dagen wel beschikbaar}}{365.25}$$

## Stap 2: berekenen verdringingseffect

In het rekenmodel wordt verdringing berekend met de POINT tool (versie 1.0).<sup>28</sup> Hiermee berekenen we wat, bij een gegeven budgetimpact, het aantal QALYs is dat verloren gaat (m.a.w. verdrongen wordt) binnen de MSZ bij de toelating van een nieuw geneesmiddel.

Tijdens de sluisperiode bepalen we de verdringing voor de periode waarin een geneesmiddel beschikbaar is. Voor sluisgeneesmiddelen is het verdringingseffect per definitie 0, aangezien het sluisgeneesmiddel niet beschikbaar is tijdens de sluisperiode. De periode waarin het sluisgeneesmiddel beschikbaar is tijdens de vergelijkende route van toelating (het aantal dagen tussen **y** en **x** in Figuur 3) bepaalt de mate van verdringing voor de vergelijkende route. Daarnaast wordt ook de hypothetische verdringing bepaald voor de periode waarin het geneesmiddel niet beschikbaar is.

## Stap 3: bepalen netto gezondheidseffect

In de derde stap wordt het netto gezondheidseffect dat optreedt tijdens de sluisperiode bepaald. Hiervoor verminderen we het uitsluitingseffect met het verdringingseffect:

<sup>27</sup> We gaan er, conform de POINT tool, vanuit dat patiënten die het geneesmiddel niet krijgen tijdens de sluisperiode, geen QALY winst hebben. In de praktijk kan het zijn dat patiënten alsnog QALYs winnen als zij het geneesmiddel na de sluis periode ontvangen. Dit is echter lastig te becijferen omdat we geen gegevens hebben over hoeveel van deze patiënten nog in leven zijn en wat de resterende QALY winst is voor deze patiënten vanwege het later ontvangen van het geneesmiddel. Dit leidt tot een conservatieve schatting van het gezondheidsverlies tijdens de sluis (omdat het volledige QALY verlies wordt toegerekend aan de sluisperiode).

<sup>28</sup> POINT 1.0 – Verdringingseffecten zichtbaar maken. IQ Healthcare.

<https://www.iqhealthcare.nl/nl/kennisbank/tools/point-10-verdringingseffecten-zichtbaar-maken/>

$$\text{Netto gezondheidseffect} = \text{Uitsluitingseffect} - \text{Verdringingseffect}$$

Het *netto gezondheidseffect* geeft aan hoeveel QALYs er netto gewonnen hadden *kunnen* worden als het geneesmiddel eerder beschikbaar was gekomen op de markt.

#### Stap 4: bepalen budgeteffect

In de laatste stap wordt het effect van de sluisperiode op het budget berekend. Hiervoor wordt de budgetimpact uitgedrukt in een budgetimpact per dag en vervolgens vermenigvuldigd met het aantal dagen waarin het sluisgeneesmiddel beschikbaar is tijdens de vergelijkende route van toelating (het aantal dagen tussen **y** en **x** in Figuur 3) of wat de budgetimpact zou zijn geweest (het aantal dagen tussen **0** en **y** in Figuur 3). Het budgeteffect tijdens de sluisperiode wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{Budgeteffect} = \text{Budget Impact jaar 1} * \frac{\text{dagen niet beschikbaar}}{365.25}$$

We gebruiken hiervoor de lijstprijs omdat gedurende de sluisperiode geen onderhandelingen plaatsvinden en we ervan uitgaan dat de vergelijkende route uitgaat van de lijstprijzen omdat er niet onderhandeld wordt over de prijs<sup>29</sup>.

### 3.2.2 Periode na de sluis

In de periode na de sluis vindt geen uitsluitingseffect plaats, het geneesmiddel is immers toegelaten tot de markt. Maar er vindt wel een toelatings-, verdringings- en budgeteffect plaats. In de base case wordt hiervoor een tijdshorizon van 5 jaar gebruikt. Dit wordt berekend volgens de volgende stappen:

#### Stap 1: bepalen toelatingseffect

Het toelatingseffect na de sluisperiode is voor de sluis en de vergelijkende route identiek. Het betreft namelijk het aantal QALYs dat per jaar gewonnen kan worden bij toelating van het sluisgeneesmiddel. Deze wordt berekend door de incrementele QALYs per patiënt te vermenigvuldigen met het aantal patiënten dat in aanmerking komt. (zoals ook gedaan wordt om het uitsluitingseffect te berekenen gedurende de sluisperiode). Doordat de periode ná de sluis voor alle routes gelijk is (namelijk- 3, 5 of 10 jaar), is het toelatingseffect voor alle routes gelijk. Het toelatingseffect wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{Toelatingseffect jaar } x = \text{incr. QALYs} * \text{patiënten in aanmerking in jaar } x$$

#### Stap 2: bepalen verdringingseffect

In deze stap berekenen we, op basis van de POINT tool, hoeveel gezondheid er verloren gaat als gevolg van het toelaten van het sluisgeneesmiddel tot de markt. Bij een gelijkblijvend budget vindt er, als gevolg van toelating, verdringing plaats.

<sup>29</sup> Hoewel ook bij de vergelijkende routes mogelijk een korting kan worden bedongen is het niet inzichtelijk welke korting hierop wordt bedongen.

De mate van verdringing na de sluis is afhankelijk van de budgetimpact van het sluisgeneesmiddel na vergoeding.

In de sluisperiode vinden er onderhandelingen plaats over de prijs van het nieuwe geneesmiddel. Aangezien we geen inzicht hebben in de daadwerkelijke korting die is afgesproken in het financieel arrangement, werken we met drie mogelijke kortingsscenario's (lijstprijis, advieskorting ZIN en gemiddelde arrangementskorting) zoals beschreven in 3.1.2. Op basis van de POINT tool wordt, voor de verschillende kortingsscenario's, in beeld gebracht wat de verdringing zou zijn.

### **Stap 3: bepalen netto gezondheidseffect**

Voor elk scenario wordt daarna in beeld gebracht wat het netto gezondheidseffect is door het toelatingseffect te verminderen met het verdringingseffect. Het netto gezondheidseffect na de sluisperiode wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{Netto gezondheidseffect} = \text{Toelatingseffect} - \text{Verdringingseffect}$$

Het netto gezondheidseffect geeft dus aan hoeveel gezondheidswinst gewonnen wordt na toelating van het geneesmiddel tot het basispakket voor een periode van 3, 5 of 10 jaar.

### **Stap 4: Bepalen budgeteffect**

Het budgeteffect na de sluis wordt in beeld gebracht door te laten zien wat de budgetimpact is van het toelaten van het sluisgeneesmiddel. Hierbij wordt gewerkt met de drie verschillende prijsscenario's. Het budgeteffect na de sluis wordt berekend met de volgende formule, waarbij  $y$  staat voor de tijdshorizon van 3, 5 of 10 jaar:

$$\text{Budgeteffect} = \sum_{x=1}^y \text{Budgetimpact jaar } x * \text{prijsscenario}$$

Daarnaast moeten voor de tijdshorizon van 5 en 10 jaar de budgetimpactschattingen geëxtrapoleerd worden, aangezien in BIAs alleen een inschatting gemaakt wordt voor de eerste drie jaar na markttoetreding. Om de budgetimpact in jaar 4 en later na markttoetreding te berekenen zijn drie opties mogelijk, de laatste optie wordt gebruikt in de base case:

1. Het maximum van de eerste drie jaren
2. Het gemiddelde van de eerste drie jaren
3. Het doortrekken van de schatting voor jaar 3 (*base case*)



De budgetimpact wordt afgezet tegen het netto gezondheidseffect dat bereikt wordt na de sluisperiode, voor zowel de sluis als de vergelijkende routes. Daarnaast worden het netto gezondheidseffect en het budgeteffect van de sluis vergeleken met die uit de vergelijkende route.

## Rekenvoorbeeld en modelaannames

Om het model te testen hebben we 3 testcasussen ontwikkeld waarbij we drie type geneesmiddelen hebben gebruikt. In Bijlage 2: Beschrijving en resultaten casussen ter validatie zijn deze casussen en de resultaten in deze specifieke gevallen beschreven.

Daarnaast zijn er bij de uitwerking van het model verschillende aannames gemaakt. Deze staan samengevat in Bijlage 1: Model aannames

## 3.3 Retrospectieve analyse

Het model wordt voor alle geneesmiddelen die opgenomen zijn in de sluis tussen 2015 en 2021 doorgerekend. Doordat we voor de sluisperiode ook inzicht hebben in hoe lang elke fase binnen de sluis duurt (voorbereiding, beoordeling en onderhandeling) kunnen we de gezondheidseffecten ook toerekenen aan deze drie periodes.<sup>30</sup>

Hierbij geven we achtereenvolgens inzicht in:

1. Het uitsluitingseffect; het netto gezondheidseffect en het budgeteffect gedurende de sluisperiode;
2. Het netto gezondheidseffect en het budgeteffect na de sluis;
3. Aandeel van de verschillende fasen van de sluisprocedure
4. Het totale netto gezondheidseffect en budgeteffect van de sluisperiode en de periode na de sluis.

Voor de retrospectieve analyse van de rapporten is de benodigde informatie verzameld vanuit de pakketadviezen van ZIN<sup>31</sup> en de informatie verstuurd vanuit ZIN aan Equalis met data over de doorlooptijd en bijbehorende tijdstippen. Vanuit deze bronnen is de benodigde informatie over de rapporten verkregen, primair voor gebruik in de retrospectieve analyse. In Bijlage 3: Databeschrijving is een toelichting op de dataverzameling en de beschikbare data opgenomen.

<sup>30</sup> De klokstop laten we hierbij buiten beschouwing omdat deze slechts in een beperkt aantal rapporten voorkomt en zeer beperkt is.

<sup>31</sup> Deze pakketadviezen waren openbaar beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties>

## 3.4 Validatie en betrouwbaarheid

Het model is ontwikkeld volgens het vier-ogenprincipe. Dit betekent dat er altijd meerdere modelleers betrokken zijn geweest die elkaars berekeningen, de resultaten en de bevindingen getoetst hebben. Daarnaast zijn er gedurende het project meerdere sessies geweest met een expertpanel, dat kritisch meegekeken heeft naar de methode, uitwerking en conclusies. Ook zijn er geregeld inhoudelijke bijeenkomsten geweest met de opdrachtgevers bij ZIN.

Ook zijn voor de validatie van de methode drie fictieve casussen ontwikkeld. Deze casussen zijn gebruikt om de diverse aspecten van de rekenmethode te kunnen beoordelen zonder dat de focus te veel op de individuele casus ligt. Bij de validatie is controle geweest op de volgende aspecten van validiteit met de bijbehorende vragen:

- ◆ Technische validiteit  
Zijn de formules juist en verwijzen ze naar de juiste cellen? Kloppen de berekeningen en zijn de berekeningen juist overgenomen in het rapport?
- ◆ Face validity (indruksvaliditeit)  
Wordt er nu berekend wat we willen berekenen? Zijn de resultaten binnen de grenzen van wat te verwachten valt?
- ◆ Interne validiteit  
Is er gekozen voor de juiste methode om de effecten van de sluis in kaart te brengen? Hoe worden de uitkomsten berekend en is dit de juiste manier om ze te berekenen?
- ◆ Externe validiteit  
Kloppen de uitkomsten van de berekeningen en de resultaten met wat redelijkerwijs te verwachten valt op basis van andere bronnen? Zijn de resultaten in lijn met de brondata? Zijn patronen logisch te verklaren?

## 3.5 Limitaties

Er zijn verschillende modelaanname gemaakt om te komen tot een overkoepelend model dat toegepast kan worden op alle beschikbare FE rapporten voor de gehele periode (2015 tot en met 2021) en dat inzicht geeft in de effecten van de sluis.<sup>32</sup> Deze modelaanname zijn van invloed op de uiteindelijke uitkomsten. De modelaanname zijn uitgebreid beschreven in

---

<sup>32</sup> We hebben de beschikking over de openbare FE rapporten en de aangeleverde informatie is hierin heterogeen tussen de verschillende rapporten. Dat wil zeggen dat niet alle waarden voor alle rapporten beschikbaar zijn en we het model hebben opgebouwd op basis van waardes die voor elk rapport uniform gerapporteerd zijn.

paragraaf 6.1. Wel leiden de modelaannames tot enkele limitaties die we kort beschrijven.

- Aantal patiënten wordt gebaseerd op schattingen van de fabrikant en het Zorginstituut. In de praktijk kan dit lager of hoger uitvallen wat kan leiden tot een vertekening van de resultaten.
- We gebruiken de incrementele QALY winst per patiënt om te bepalen wat het mogelijke gezondheidseffect is. De QALY winst wordt per patiënt volledig toegerekend in het jaar waarin de patiënt in aanmerking komt voor de behandeling. In de praktijk zal dit echter verspreid zijn over een langere periode doordat niet de volledige winst wordt behaald in het eerste jaar. Bij de berekening van het uitsluitingseffect leidt dit mogelijk tot een overschatting van de 'verloren' QALYs omdat patiënten mogelijk later alsnog in aanmerking komen voor de behandeling en QALYs kunnen winnen. Bij het gezondheidseffect leidt dit mogelijk ook tot een overschatting omdat de volledige winst wordt toegekend in het eerste jaar terwijl sommige effecten pas later optreden.
- Bij de budgetimpact gebruiken we de gemiddelde kortingspercentages om de uiteindelijke verdringing en budget impact te bepalen. In de praktijk kunnen de kortingen hoger of lager uitvallen wat van invloed is op de verdringing.

Om consistent te blijven passen we dezelfde methodologie toe voor het schatten van het gezondheidseffect in de periode na de sluisprocedure. Daarnaast sluiten we ook aan bij de methodiek van de POINT-tool gebruikt omdat deze gebruikt wordt om de verdringingseffecten in beeld te brengen.

Doordat we tevens werken met scenario's kunnen de resultaten gebruikt worden om inzicht te krijgen in de orde van grootte van het effect van de sluis. Daarnaast geven de resultaten een idee van de verhouding tussen de gezondheids- en financiële effecten die worden veroorzaakt door de sluisprocedure.

We hebben ons ervoor ingespannen om de data op een zo evenwichtige en robuust mogelijke manier te modelleren. We hebben voor de meest invloedrijke parameters een bandbreedte met een onzekerheidsmarge gebruikt, om zo de onzekerheid rond de uiteindelijke resultaten te kunnen schatten. Daarbij was de prioriteit bij het vaststellen van aannames de consistente toepassing van deze aannames tussen de periode tijdens en na de sluis, tussen de sluisroute en de vergelijkende routes, en tussen de verschillende effecten. Alle aannames zijn uitgebreid besproken met de opdrachtgevers en de begeleidingscommissie.

## 4 Resultaten

### 4.1 Descriptieve statistiek

In totaal beschikken we over 62 rapporten, betreffende 60 verschillende geneesmiddel-indicatie combinaties. Zoals in de methodesectie beschreven staat, kunnen de analyses niet uitgevoerd worden zonder informatie over de volledige doorlooptijd en de kosteneffectiviteitsanalyse. Als onderdeel van de descriptieve statistiek delen we de rapporten daarom in naar de fase van de sluis waarin het geneesmiddel zich bevindt en naar de (kosten)effectiviteit van het geneesmiddel.

#### Indeling rapporten naar fase van de sluis

De rapporten zijn als volgt in te delen (peildatum 31 december 2022):

1. Sluisperiode afgerond:
  - o Van 37 rapporten zijn de geneesmiddelen toegelaten tot het basispakket
  - o Van 6 rapporten zijn de geneesmiddelen niet toegelaten tot het basispakket omdat ze niet voldeden aan de SW&P
2. Onderhandelingsfase:
  - o Van 11 rapporten bevinden de geneesmiddelen zich nog in onderhandelingsfase
3. Overig:
  - o Van 7 rapporten zijn de geneesmiddelen niet of via een pilot beoordeeld (de MM geneesmiddelen)
  - o Van 1 rapport is het geneesmiddel teruggetrokken door de fabrikant

#### Indeling rapporten naar categorieën van (kosten)effectiviteit

Van de 62 rapporten kunnen er 48 a.d.h.v. de effectiviteit<sup>33</sup> en kosteneffectiviteit van het geneesmiddel t.o.v. de standaardbehandeling<sup>34</sup> ingedeeld worden in 3 categorieën (zie Figuur 5):

- A. Geneesmiddel is na beoordeling waarschijnlijk effectiever dan de standaardbehandeling en ook kosteneffectief. Dit betreft 16 rapporten;
- B. Geneesmiddel is na beoordeling waarschijnlijk effectiever dan de standaardbehandeling, maar niet kosteneffectief. Dit betreft 15 rapporten;

---

<sup>33</sup>De effectiviteit ten opzichte van de standaardbehandeling kan zijn: (1) Positief - het geneesmiddel is effectiever dan de standaardbehandeling, (2) Neutraal - het geneesmiddel is even effectief als de standaardbehandeling, en (3) Negatief - het geneesmiddel is minder effectief dan de standaardbehandeling. Deze geneesmiddelen komen niet in de resultaten voor aangezien deze niet voldoen aan de SW&P.

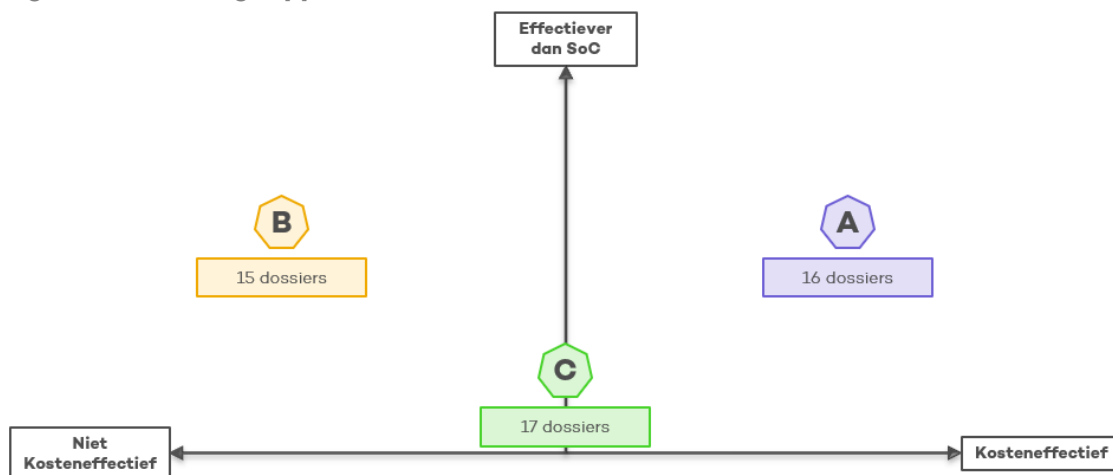
<sup>34</sup>Geneesmiddelen kunnen zijn: (1) Kosteneffectief - de ICER ligt onder de referentiewaarde, (2) Niet-kosteneffectief - de ICER ligt boven de referentiewaarde, en (3) Kosteneffectiviteit onbekend - voor deze geneesmiddelen is geen ICER berekend, vanwege aangenomen therapeutische gelijkwaardigheid ten opzichte van de standaardbehandeling.

C. Er zijn geen kosteneffectiviteitsresultaten bekend voor het geneesmiddel. Dit betreft 17 rapporten waarvan:

- ◆ bij 13 rapporten er sprake was van een vrijstelling voor de kosteneffectiviteitsanalyse, vanwege een minstens even grote effectiviteit als de standaardbehandeling
- ◆ bij 2 rapporten het geneesmiddel in sommige scenario's kosteneffectief en in andere scenario's niet kosteneffectief is, waardoor het rapport niet in te delen is naar kosteneffectiviteit.
- ◆ bij 2 rapporten er na beoordeling het geneesmiddel waarschijnlijk effectiever en goedkoper is dan de vergelijkende behandeling (dominant). Dit betekent dat de ICER niet numeriek uitgedrukt wordt en de benodigde informatie over het geneesmiddel niet beschikbaar is.

Binnen de overige 14 rapporten vallen de zeven MM rapporten, één rapport waarbij de fabrikant het geneesmiddel heeft teruggetrokken uit de EU en zes rapporten die niet zijn toegelaten tot het pakket.

**Figuur 5: Verdeling rapporten o.b.v. (kosten)effectiviteit\***



\*14 rapporten worden in deze analyse niet meegenomen, dit betreffen: de 7 MM rapporten, 1 rapport waarbij de fabrikant het geneesmiddel heeft teruggetrokken uit de EU<sup>35</sup> en 6 rapporten die niet zijn toegelaten tot het pakket.

### Indeling rapporten naar fase in de sluis en (kosten)effectiviteit

Figuur 6 geeft een indeling van de rapporten weer waarbij de fase van de sluis en de categorieën van (kosten)effectiviteit zijn gecombineerd. De rapporten zijn ingedeeld naar status van toelating (categorie 1: toegelaten, categorie 2: in onderhandeling, en categorie 3: niet toegelaten) en vervolgens ingedeeld op basis van de drie bovengenoemde categorieën o.b.v. kosteneffectiviteit (A, B en

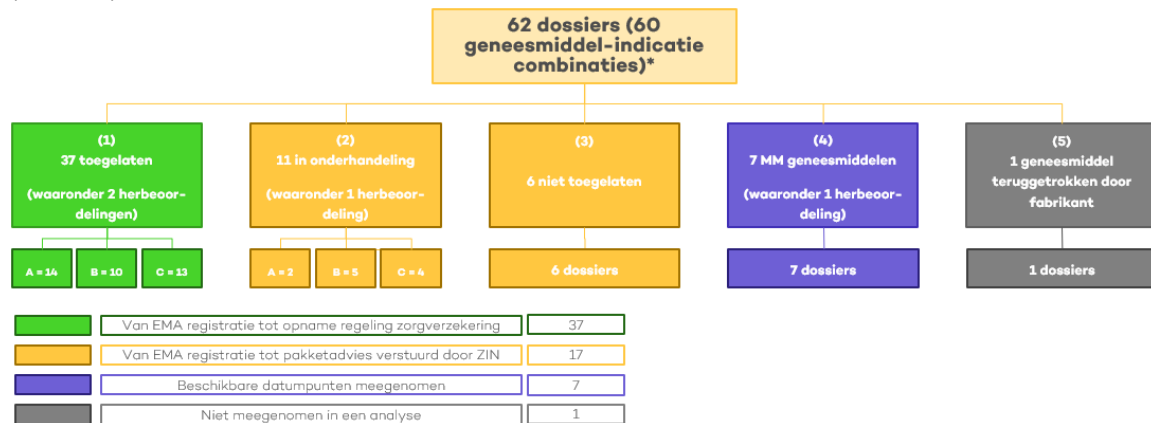
<sup>35</sup> Bij dabrafenib + trametinib is alleen de herbeoordeling meegenomen in kwadrant 4. Om de reden dat deze wél voldeed aan SW&P, maar KE analyse van onvoldoende kwaliteit was. Deze KE analyse is later aangevuld en toen was het geneesmiddel kosteneffectief. Om deze reden komt het totaal uit op 61 rapporten i.p.v. 62.

C). De MM geneesmiddelen (categorie 4) en één teruggetrokken rapport (categorie 5) zijn apart weergegeven.

1. 37 rapporten zijn toegelaten tot het basispakket, wat betekent dat voor (bijna) alle rapporten de doorlooptijden bekend zijn. Voor twee rapporten mist de voorbereidingstijd waardoor deze niet zijn meegenomen in de berekening van de gemiddelde doorlooptijden (hier worden dus 35 rapporten meegenomen). Van de initiële 37 rapporten:
  - A. zijn de geneesmiddelen uit 14 rapporten na beoordeling waarschijnlijk kosteneffectief (één van de rapporten zonder voorbereidingstijd valt onder deze sectie),
  - B. zijn de geneesmiddelen uit 10 rapporten na beoordeling waarschijnlijk niet kosteneffectief (één van de rapporten zonder voorbereidingstijd valt onder deze sectie),
  - C. zijn voor geneesmiddelen uit 13 rapporten geen kosten-effectiviteitsresultaten bekend
2. 11 rapporten zijn nog in onderhandeling, wat betekent dat de volledige doorlooptijd van de sluis onbekend is omdat alleen de voorbereiding en beoordelingsfase zijn afgerond. Voor één rapport mist de voorbereidingstijd waardoor deze niet is meegenomen in de berekening van de gemiddelde doorlooptijden (hier worden dus 10 rapporten meegenomen). Hiervan:
  - A. zijn geneesmiddelen uit twee rapporten na beoordeling waarschijnlijk kosteneffectief,
  - B. zijn geneesmiddelen uit vijf rapporten na beoordeling waarschijnlijk niet kosteneffectief (het rapport zonder voorbereidingstijd valt onder deze sectie),
  - C. zijn voor geneesmiddelen uit vier rapporten geen kosten-effectiviteitsresultaten bekend
3. Bij 6 rapporten is het geneesmiddel niet toegelaten tot de basisverzekering voor de desbetreffende indicatie. Voor alle niet toegelaten rapporten zijn de doorlooptijden bekend (met een onderhandelingsfase van nul dagen). Vijf geneesmiddelen zijn niet toegelaten vanwege een negatieve SW&P. Eén geneesmiddel is niet toegelaten omdat de kosteneffectiviteitsanalyse in het rapport van onvoldoende kwaliteit was. Voor de vijf rapporten met een negatieve SW&P is de kosteneffectiviteit onbekend. Voor het andere rapport is de kosteneffectiviteit niet bruikbaar vanwege onvoldoende kwaliteit van de analyse.

- 7 rapporten betreffen MM geneesmiddelen. Voor slechts drie van deze rapporten zijn de complete doorlooptijden bekend. Alleen voor deze drie rapporten worden de gemiddelde doorlooptijden berekend. De kosteneffectiviteit is voor geen van deze MM geneesmiddelen bekend.
- Van één rapport zijn de doorlooptijden en de kosteneffectiviteit niet bekend, aangezien de fabrikant het rapport heeft teruggetrokken uit de EU. Dit rapport wordt in geen enkele volgende analyse meegenomen.

**Figuur 6: Indeling geneesmiddelen naar procesfase en categorieën van (kosten)effectiviteit\***



\*A = kosteneffectief, B = niet kosteneffectief, C = vrijstelling van kosteneffectiviteitsanalyse

## 4.2 Doorlooptijden sluis per categorie

Zoals eerder beschreven bestaat de totale doorlooptijd uit verschillende onderdelen: de voorbereidings-, beoordelings-, en onderhandelingsfase en duur van de klokstop. De gemiddelde doorlooptijden en standaard deviaties (SDs, alleen voor rapporten waar alle tijden bekend zijn<sup>36</sup>), zijn weergegeven in Tabel 3.

**Tabel 3: Gemiddelde doorlooptijden per fase (aantal dagen, SD)**

	Toegelaten (N = 35)	In onderhandeling (N = 10)	Niet toegelaten (N=6)	MM geneesmiddelen (N=3)
<b>Totale doorlooptijd</b>	440 (166)	NA	384 (109)	922 (96)
<b>Vorbereidingstijd</b>	92 (91)	265 (228)	185 (116)	140 (45)
<b>Beoordelingstijd</b>	153 (51)	147 (58)	185 (53)	358 (101)
<b>Onderhandelingstijd</b>	184 (122)	NA	NVT*	424 (35)
<b>Klokstop</b>	12 (19)	16 (29)	14 (21)	0 (0)

\* bij geneesmiddelen die niet toegelaten zijn is er geen onderhandeling geweest en is de onderhandelingstijd dus niet van toepassing.

<sup>36</sup> Voor sommige categorieën (*Toegelaten - A, Toegelaten - C, In onderhandeling - B en MM geneesmiddelen*) betekent dit dat ze minder rapporten bevatten i.v.m. het ontbreken van bepaalde datapunten en daardoor het ontbreken van de lengte van bepaalde fases. Om de berekening van de gemiddeldes transparant te houden zijn hier alleen rapporten meegenomen waarvoor alle tijds punten beschikbaar zijn. Voor de rapporten in onderhandeling geldt dat de onderhandelingstijd en dus ook de totale doorlooptijd onbekend zijn.



De uitsplitsing o.b.v. kosteneffectiviteit (A, B, C) is weergegeven in Tabel 4. Figuur 7 geeft de gemiddelden uit Tabel 4 visueel weer.

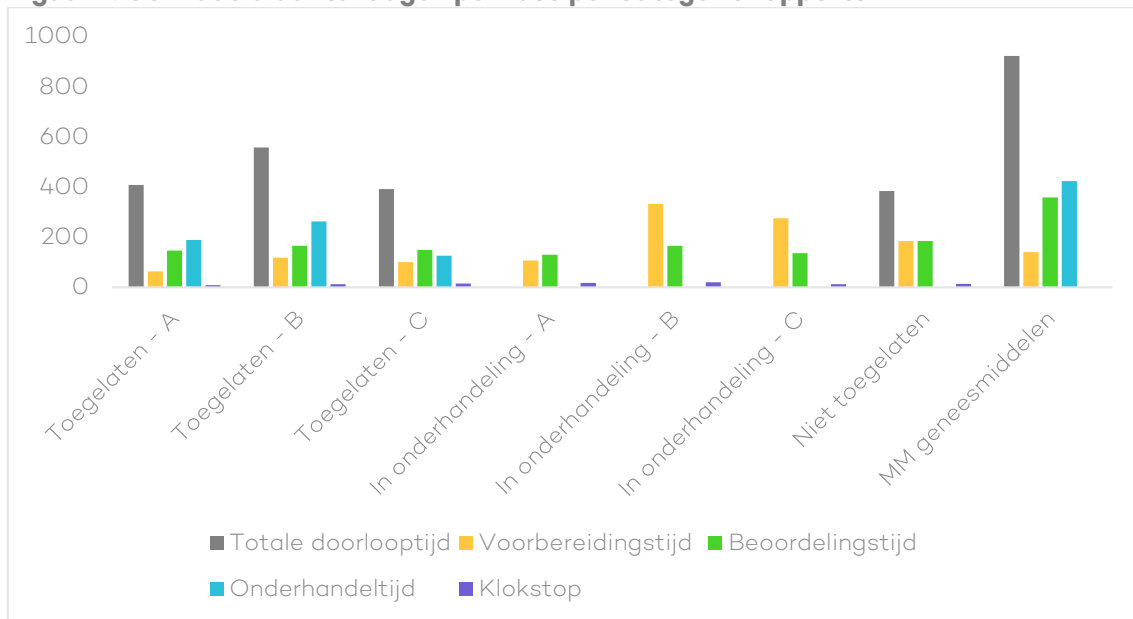
**Tabel 4: Gemiddelde doorlooptijden per fase uitgesplitst per groep rapporten (gemiddelde in dagen, standaard deviatie)**

	Toegelaten			In onderhandeling			Niet toegelaten (N=6)	MM genesmiddelen (N=3)
	A (N=13)	B (N=9)	C (N=13)	A (N=2)	B (N=4)	C (N=4)		
<b>Totale doorlooptijd</b>	408 (126)	558 (193)	391 (152)	NA	NA	NA	384 (109)	922 (96)
<b>Vorbereidingstijd</b>	64 (57)	118 (130)	101 (86)	107 (20)	333 (173)	276 (320)	185 (116)	140 (45)
<b>Beoordelingstijd</b>	146 (21)	166 (58)	150 (67)	131 (35)	165 (82)	137 (49)	185 (53)	358 (101)
<b>Onderhandelingstijd</b>	189 (133)	262 (120)	126 (80)	NA	NA	NA	0 (0)	424 (35)
<b>Klokstop*</b>	9 (15)	12 (19)	16 (23)	17 (24)	20 (41)	12 (25)	14 (21)	0 (0)

\*Ook de rapporten met een klokstop van nul dagen zijn hierin meegenomen.

A = kosteneffectief, B = niet kosteneffectief, C = vrijstelling van kosteneffectiviteitsanalyse

**Figuur 7: Gemiddeld aantal dagen per fase per categorie rapporten\***



\*(A) Geneesmiddel is effectiever dan de standaardbehandeling en kosteneffectief. (B) Geneesmiddel is effectiever dan de standaardbehandeling, maar niet kosteneffectief. (C) Geneesmiddel is minstens net zo effectief als de standaardbehandeling, en heeft om deze reden een vrijstelling voor de kosteneffectiviteitsanalyse.

Binnen de toegelaten rapporten is de gemiddelde totale doorlooptijd 440 dagen, met een gemiddelde voorbereidingstijd van 92 dagen, een gemiddelde beoordelingstijd van 153 dagen, een gemiddelde onderhandelingstijd van 184 dagen en de klokstop duurde gemiddeld 12 dagen. Voor niet-kosteneffectieve rapporten is de totale doorlooptijd gemiddeld 150 dagen langer dan kosteneffectieve rapporten en 167 dagen langer dan de rapporten waarvoor geen kosteneffectiviteitsresultaten bekend zijn. De grootste verschillen zitten in de

onderhandelingstijd die bij niet-kosteneffectieve rapporten gemiddeld 73 dagen langer duurt dan bij kosteneffectieve rapporten en gemiddeld 136 dagen langer duurt dan rapporten waarvoor geen kosteneffectiviteitsresultaten bekend zijn. Daarnaast zien we dat voor de toegelaten rapporten met een kosteneffectief geneesmiddel de onderhandelingstijd gemiddeld 189 dagen is. Dit laat zien dat ook bij kosteneffectieve geneesmiddelen nog onderhandeld wordt over de uiteindelijke marktprijs.

Ondanks dat de toegelaten rapporten onder C vaak zijn toegelaten met een vrijstelling voor de kosteneffectiviteitsanalyse, is de totale doorlooptijd gemiddeld 391 dagen met een gemiddelde voorbereidingstijd van 101 dagen, beoordelingstijd van 150 dagen en onderhandelingstijd van 126 dagen. Wanneer we de budgetimpact bekijken van deze 13 rapporten zijn er drie geneesmiddelen met een neutrale budgetimpact en twee geneesmiddelen zijn kostenbesparend. Voor deze rapporten (met een neutrale budgetimpact of waarbij een kostenbesparing optreedt) is de gemiddelde doorlooptijd lager dan de andere acht geneesmiddelen (359 dagen versus 419 respectievelijk). Echter, de voorbereidingstijd duurt gemiddeld langer t.o.v. de geneesmiddelen die kostenbesparend of kostenneutraal zijn (124 dagen versus 86 respectievelijk). De beoordelingstijd (130 dagen versus 162 respectievelijk) en onderhandelingstijd (98 dagen versus 143 respectievelijk) zijn wel korter bij de rapporten met een neutrale budgetimpact of kostenbesparende geneesmiddelen.

Voor de rapporten die nog in onderhandeling zijn, is er geen onderhandelingstijd en dus ook geen totale doorlooptijd berekend. De gemiddelde voorbereidingstijd binnen deze rapporten is 265 dagen, t.o.v. een voorbereidingstijd van 92 dagen bij toegelaten rapporten. De gemiddelde beoordelingstijd is 147 dagen en de klokstop is gemiddeld 16 dagen wat in lijn is met de beoordelingstijd en klokstop van toegelaten geneesmiddelen.

Als we dit nader bekijken zien we dat de voorbereidingstijd met name hoog is bij niet-kosteneffectieve geneesmiddelen en bij geneesmiddelen met vrijstelling voor de kosteneffectiviteitsanalyse. Dit laatste is (deels) te verklaren doordat de vrijstelling voor de kosteneffectiviteitsanalyse aangevraagd wordt in de voorbereidingsperiode. De voorbereidingstijd voor niet-kosteneffectieve rapporten is gemiddeld 333 dagen en die van geneesmiddelen met vrijstelling voor de kosteneffectiviteitsanalyse 276 dagen. Deze voorbereidingstijd is daarmee respectievelijk 226 en 169 dagen langer dan die van kosteneffectieve rapporten.

Voor de niet toegelaten geneesmiddelen, vanwege een negatieve SW&P of een kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende kwaliteit, is de gemiddelde totale doorlooptijd 384 dagen. Deze totale doorlooptijd bestaat ten eerste uit de voorbereidingstijd van gemiddeld 185 dagen, welke vergelijkbaar is met de andere categorieën. De gemiddelde beoordelingstijd ligt ook op 185 dagen, wat gemiddeld langer is t.o.v. toegelaten geneesmiddelen en geneesmiddelen in onderhandeling. Aangezien de sluisprocedure stopt na het negatieve

pakketadvies vanuit ZIN naar VWS, vinden er geen onderhandelingen plaats (gemiddelde onderhandelingstijd nul dagen). De klokstop is gemiddeld 14 dagen.

De totale gemiddelde doorlooptijd voor de drie onderzochte MM geneesmiddelen (lenalidomide - indicatie 1L, combinatie R-CHOP, daratumumab – combinatie DRd, en daratumumab – combinatie VTd) was 922 dagen, met een voorbereidingstijd van 140 dagen, een beoordelingstijd van 358 dagen en een onderhandelingstijd van 424 dagen. De fabrikanten vroegen geen klokstop aan. De gemiddelde totale doorlooptijd is daarmee het langst van alle categorieën, namelijk gemiddeld 514, 364 en 531 dagen langer dan toegelaten rapporten (respectievelijk categorie A, B en C). Zowel de beoordelingstijd als de onderhandelingstijd liggen hoger voor deze geneesmiddelen.

### **Doorlooptijden per jaar**

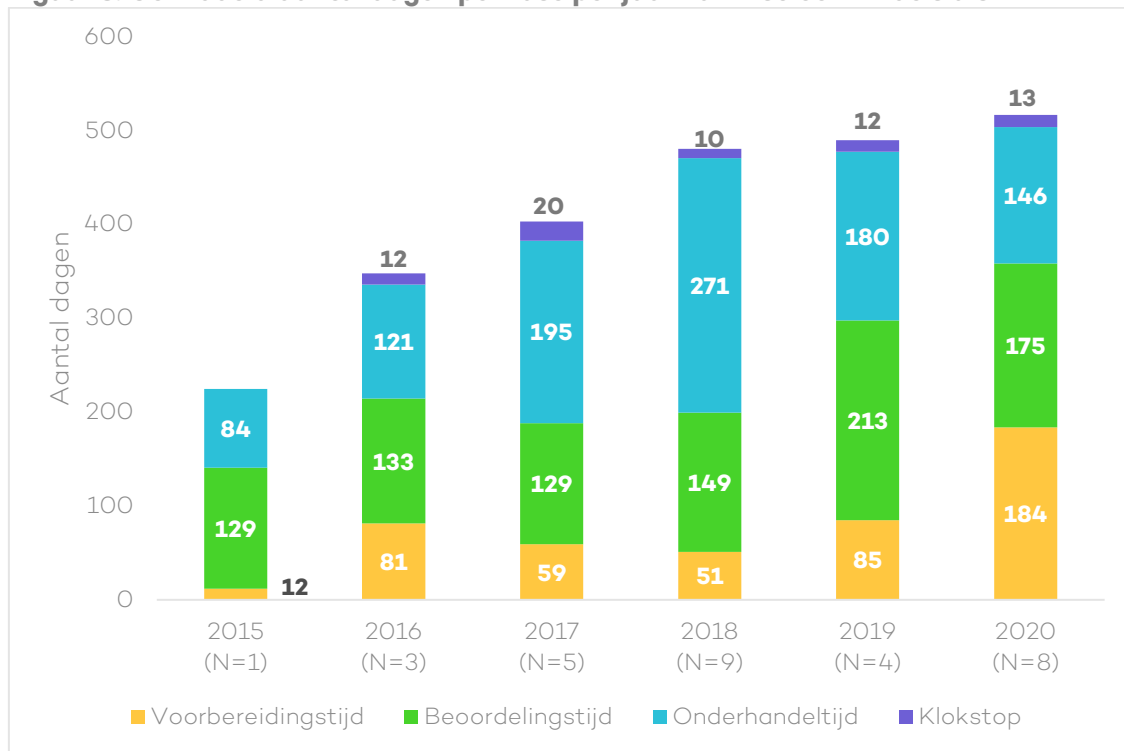
In Figuur 8<sup>37</sup> is het de gemiddeld doorlooptijd per jaar weergegeven, onderverdeeld in de verschillende fases. Daarnaast staan de totale per jaar weergegeven in de bijbehorende tabel. De jaren geven hier de jaren van instroom weer van de verschillende rapporten. De vergelijking per jaar laat zien dat de totale doorlooptijd gemiddeld opgelopen is van 225 dagen in 2015 tot 518 dagen in 2020. 2021 is niet meegenomen in deze vergelijking omdat dit mogelijk een vertekend beeld geeft omdat nog niet alle rapporten uitgestroomd zijn uit de sluis (7 van de 12 rapporten zijn nog in onderhandeling). Dit betekent dat met name de rapporten met een relatief korte doorlooptijd al uit de sluis zijn en de rapporten met de langere doorlooptijd op dit moment nog in de sluis zitten (met peildatum 31-12-2022), wat zou leiden tot een relatief korte gemiddelde doorlooptijd op het moment van schrijven.

Daarnaast valt op dat in 2018 met name de gemiddelde onderhandelingstijd lang is t.o.v. andere jaren terwijl in 2019 de beoordelingstijd lang is t.o.v. andere jaren. In 2020 was de gemiddelde voorbereidingstijd relatief lang, namelijk 184 dagen. Dit is mogelijk te verklaren door één rapport met een opvallend lange voorbereidingstijd (avelumab, indicatie urotheelcarcinoom).

---

<sup>37</sup> Let op: in deze berekening zijn alleen geneesmiddelen uit de toegelaten rapporten meegenomen waarvoor alle datapunten bekend zijn (N = 35: 2015 = 1, 2016 = 3, 2017 = 5, 2018 = 9, 2019 = 4, 2020 = 8 en 2021 = 5). Hier zijn de sluisgeneesmiddelen nog in onderhandeling, niet toegelaten en de MM geneesmiddelen niet meegenomen.

**Figuur 8: Gemiddeld aantal dagen per fase per jaar van instroom in de sluis**



	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Totale doorlooptijd*</b>	225	347	403	481	490	518

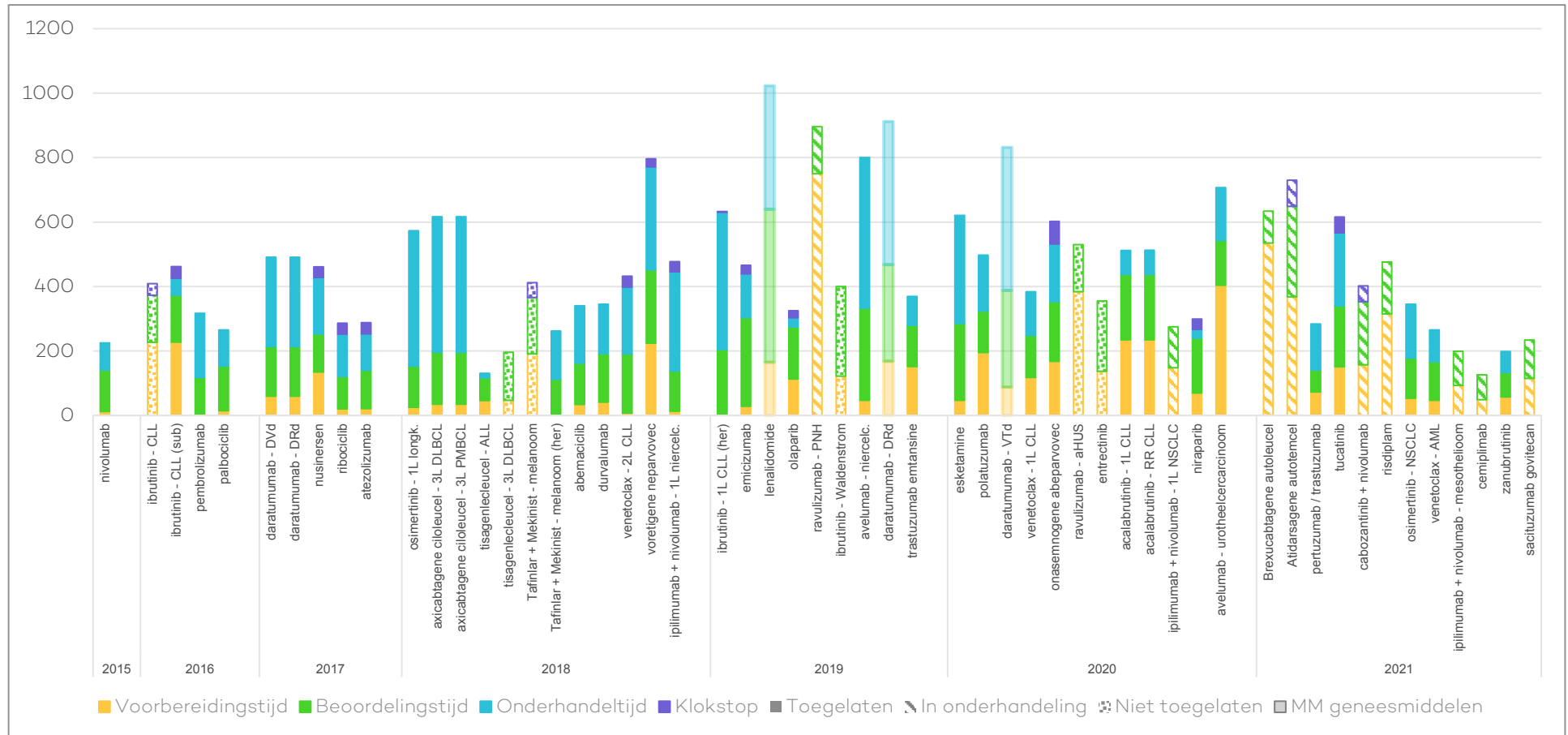
### Doorlooptijden per geneesmiddel

In Figuur 9 staan de doorlooptijden voor alle meegenomen geneesmiddelen weergegeven, gerangschikt naar het jaar waarin het geneesmiddel in de sluis is geplaatst. We zien grote verschillen tussen de individuele rapporten waarbij er variatie zit in zowel de voorbereiding-, beoordeling-, onderhandelingstijd en duur van de klokstop.

Ten eerste, zien we dat de drie meegenomen MM geneesmiddelen (vervaagd weergegeven) de langste doorlooptijd hebben van alle geneesmiddelen, namelijk meer dan 800 dagen. De onderhandelingsfase speelt hier, zoals eerder benoemd, een belangrijke rol in. Ten tweede zien we dat de langst durende klokstop 81 dagen betrof, voor het rapport atidarsagene autotemcel (voor metachromatische leukodystrofie, instroom 2020). Ten derde, zien we dat er zes geneesmiddelen (waarvan 3 MM geneesmiddelen en 3 niet-MM geneesmiddelen [Voretigene neparvovec, ravulizumab en avelumab]) een doorlooptijd van ongeveer 800 dagen of meer hebben gehad. Ten vierde, zijn er ook een aantal rapporten met relatief korte doorlooptijden (minder dan 200 dagen), zoals tisagenlecleucel (voor acute lymfatische leukemie, instroom 2018) met een totale doorlooptijd van 131 dagen (en een zeer korte onderhandelingsfase van 14 dagen) en zanubrutinib (voor de ziekte van Waldenström, instroom 2021) met een totale doorlooptijd van 198 dagen en ook een relatief korte onderhandelingsfase

van 65 dagen). Voor de rapporten die nog in onderhandeling zijn, is er één relatief kortlopend rapport met een voorbereidings- en beoordelingstijd van samen onder de 200 dagen. Dit betreft het rapport cemiplimab (voor niet-kleincellig longcarcinoom, instroom 2021) met een voorbereidingstijd van 49 dagen en een beoordelingstijd van 77 dagen.

**Figuur 9: Gemiddelde doorlooptijd per fase ingedeeld naar instroom in de sluis**



### 4.3 Retrospectieve analyse van de effecten

Bij de retrospectieve analyses van de effecten van de sluis zijn de rapporten meegenomen tussen 2015 en 2021 waarvan de informatie compleet is. Dat betekent dat alleen sluisgeneesmiddelen die gepubliceerd zijn in de Staatscourant, en dus toegelaten zijn in de regeling zorgverzekering, geïnccludeerd worden. Daarnaast moet er een kosteneffectiviteitsanalyse ingediend zijn, omdat anders niet de vereiste informatie beschikbaar is om het effect van de sluis op gezondheid en budgetimpact in beeld te brengen. Voor de retrospectieve analyses is de klokstop niet meegenomen, hoewel dit in de praktijk bijdraagt aan de duur van de sluis, is het lastig om hier een verantwoordelijke voor aan te wijzen; we werken dus met de netto doorlooptijden. Als er sprake was van een klokstop dan was deze gemiddeld 35 dagen. Bij 11 van de 29 rapporten is sprake geweest van een klokstop die gemiddeld 11,5 dag duurde.

De niet-toegelaten geneesmiddelen (n=6) worden niet meegenomen in deze retrospectieve analyse. Deze geneesmiddelen zijn afgewezen omdat ze niet voldeden aan de SW&P. Ondanks dat deze geneesmiddelen officieel in de sluis blijven, is de verwachting dat deze geneesmiddelen via elke toelatingsroute zouden worden afgewezen (o.a. omdat de resultaten van de klinische studie ontoereikend zijn, doordat de kwaliteit van het economische model onvoldoende is of het geneesmiddel minder effectief is dan de standaardzorg), en dat deze afwijzing dus geen specifiek effect is van de sluis.

Naast de toegelaten rapporten die in categorie A (n=14, zie Figuur 5) en categorie B (n=10, zie Figuur 5) zijn ingedeeld zijn, zijn er ook een aantal rapporten waarbij verschillende uitkomsten worden geschat voor verschillende subgroepen en/of indicaties. Deze rapporten (n=5) worden apart meegenomen in de retrospectieve analyse. Het betreft de volgende rapporten:

- ◆ Ibrutinib bij de herbeoordeling voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) in de eerstelijns, de subgroepen van fitte en niet-fitte patiënten
- ◆ Palbociclib voor de eerstelijns (1L) en de tweedelijns (2L) behandeling van her2-negatieve borstkanker
- ◆ Nusinersen voor de behandeling van SMA Type 1 en SMA Type 2/3
- ◆ Venetoclax voor de tweedelijns (2L) behandeling van patiënten met CLL, subgroepen van patiënten met een vroeg recidief, fitte patiënten en niet-fitte patiënten.

In totaal zijn er dus 29 geneesmiddel-indicatiecombinaties, die in de periode 2015 - 2021 in de sluis geplaatst zijn, meegenomen in de retrospectieve analyse. In bijlage 6.3 is een overzicht opgenomen van de 29 geneesmiddelen die zijn



meegenomen waarbij voor elk geneesmiddel de ICER, de budgetimpact per jaar, en de doorlooptijd is weergegeven.

### 4.3.1 Beschrijvende statistieken

Van de totale groep van 29 rapporten is de gemiddelde ICER €129.222 (€196-€1mln; SD, €202.554). De gemiddelde budgetimpact laat een stijgende lijn zien: €11mln in jaar 1, €18mln in jaar 2 en €23mln in jaar 3. Dit beeld is vergelijkbaar tussen de groepen van sluisgeneesmiddelen die kosteneffectief waren na beoordeling (n=16) en sluisgeneesmiddelen die niet kosteneffectief waren na beoordeling (n=13). De groep met geneesmiddelen die kosteneffectief waren heeft gemiddeld een ICER van €42.803. De groep met geneesmiddelen die niet kosteneffectief waren heeft gemiddeld heeft een vrij hoge gemiddelde ICER van €235.584. De standaard deviatie is bij zowel de ICER als de budgetimpact groot, dit wordt veroorzaakt door de variatie in geneesmiddelen in de dataset en de relatief kleine *sample size*. Een volledig overzicht is gepresenteerd in Tabel 5.

**Tabel 5: Beschrijvende statistieken voor toegelaten sluisgeneesmiddelen**

Totale groep toegelaten sluisgeneesmiddelen (n=29)				
Parameter	Gemiddeld	Minimum	Maximum	SD
<b>ICER</b>	€129.222	€196	€1.059.269	€202.554
<b>BI jaar 1</b>	€11.080.304	-€13.957.022	€60.000.000	€14.623.391
<b>BI jaar 2</b>	€18.299.168	€600.000	€63.613.011	€16.072.115
<b>BI jaar 3</b>	€23.417.204	-€2.950.000	€111.235.148	€22.439.964
Kosteneffectief na beoordeling (n=16)				
Parameter	Gemiddeld	Minimum	Maximum	SD
<b>ICER</b>	€42.803	€196	€74.031	€22.357
<b>BI jaar 1</b>	€10.957.621	-€13.957.022	€60.000.000	€18.033.209
<b>BI jaar 2</b>	€18.635.373	€600.000	€60.000.000	€16.263.448
<b>BI jaar 3</b>	€21.732.614	-€2.950.000	€60.000.000	€17.150.122
Niet kosteneffectief na beoordeling (n=13)				
Parameter	Gemiddeld	Minimum	Maximum	SD
<b>ICER</b>	€235.584	€80.994	€1.059.269	€269.990
<b>BI jaar 1</b>	€11.231.299	€837.615	€29.325.908	€9.613.938
<b>BI jaar 2</b>	€17.885.377	€4.059.072	€63.613.011	€16.485.423
<b>BI jaar 3</b>	€25.490.546	€6.765.120	€111.235.148	€28.264.032

Afkortingen; ICER, incrementele kosteneffectiviteitsratio; BI, budgetimpact

### 4.3.2 Effecten tijdens de sluisperiode

Tijdens de sluisperiode is het geneesmiddel nog niet beschikbaar. De mogelijke gezondheidswinst die bereikt kan worden met het beschikbaar maken van het geneesmiddel wordt dan niet verzilverd. Om inzicht te geven in de impact van de sluisperiode, geven we voor drie scenario's met verschillende doorlooptijden, inzicht in het uitsluitingseffect, het toelatingseffect, verdringingseffect, netto gezondheidseffect en budgeteffect.

## Uitsluitingseffect

Voor de sluis en de vergelijkende scenario's wordt in beeld gebracht welk netto gezondheidseffect gewonnen had kunnen worden als het geneesmiddel eerder toegelaten was tot de markt en tot welke budgetimpact dit leidt. Aangezien het minimale scenario een doorlooptijd van 0 dagen heeft is hier geen sprake van uitsluiting. Tijdens de sluis hadden 6.534 QALYs gewonnen kunnen worden tegen een budgetimpact van €382mln. Gedurende het gemiddelde scenario hadden 2.155 QALYs gewonnen kunnen worden tegen een budgetimpact van €117mln. Gedurende het maximaal scenario hadden 5.221 QALYs gewonnen kunnen worden tegen een budgetimpact van €278mln. De doorlooptijd bepaalt de grootte van het uitsluitingseffect. Per rapport worden er tijdens de sluisperiode gemiddeld 225 QALYs niet gewonnen en €13,2mln aan kosten niet gemaakt. Een overzicht staat in Tabel 6 en Tabel 7.

**Tabel 6: Totale (som) uitsluitingseffecten in de verschillende scenario's**

Scenario <sup>38</sup>	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
<b>Sluis</b>	12.234	5.700	6.534	€382.089.961
<b>Minimaal</b>	0	0	0	€0
<b>Gemiddelde</b>	3.916	1.761	2.155	€117.886.550
<b>Maximaal</b>	9.384	4.163	5.221	€278.875.665

**Tabel 7: Gemiddelde uitsluitingseffecten in de verschillende scenario's, per geneesmiddel-indicatie combinatie**

Scenario <sup>39</sup>	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
<b>Sluis</b>	422	197	225	€13.175.516
<b>Minimaal</b>	0	0	0	€0
<b>Gemiddelde</b>	135	61	74	€4.065.053
<b>Maximaal</b>	324	144	180	€9.616.402

## Toelatingseffect

Bij de sluis zien we geen toelatingseffect omdat gedurende de gehele sluisperiode het geneesmiddel niet toegelaten wordt. Het minimaal scenario brengt in beeld wat de gewonnen QALYs zouden zijn geweest als de geneesmiddelen per direct beschikbaar waren geweest (doorlooptijd van 0 dagen). Het netto gezondheidseffect bedraagt dan 6.534 QALYs. Dit betekent dat 6.534 QALYs extra gewonnen had kunnen worden wanneer er geen uitsluiting was opgetreden door de sluis en alle geneesmiddelen direct beschikbaar waren. Het budgeteffect van het direct beschikbaar laten komen is €382mln (dit effect is gelijk aan het uitsluitingseffect van de sluis).

<sup>38</sup> Minimaal scenario (0 dagen), gemiddeld scenario (134 dagen), maximaal scenario (346 dagen)

<sup>39</sup> Minimaal scenario (0 dagen), gemiddeld scenario (134 dagen), maximaal scenario (346 dagen)

Als we ervan uitgaan dat geneesmiddelen na 134 dagen (gemiddeld scenario) beschikbaar zijn dan hadden 4.379 QALYs gewonnen kunnen worden tegen een budgetimpact van €264mln. In het maximale scenario, waarin we uitgaan van een doorlooptijd van 346 dagen, hadden 1.313 QALYs gewonnen kunnen worden als gevolg van het eerder beschikbaar komen van de geneesmiddelen, tegen een budgetimpact van €103mln.

De totale uitwerking van de effecten op de gezondheid en het budget is gepresenteerd in Tabel 8. Daarbij is ook onderscheid gemaakt tussen niet-kosteneffectieve geneesmiddelen en kosteneffectieve geneesmiddelen. We zien daarbij dat de QALY-winst van kosteneffectieve geneesmiddelen groter is dan bij niet-kosteneffectieve geneesmiddelen in het geval van het minimale en gemiddelde scenario, maar niet bij het maximale scenario. Daarnaast is de budgetimpact van niet-kosteneffectieve geneesmiddelen groter dan die van kosteneffectieve geneesmiddelen. Daarbij zien we dat vanwege de hoge budgetimpact de verdringing bij niet-kosteneffectieve geneesmiddelen hoger is dan die van kosteneffectieve geneesmiddelen. In Tabel 9 zijn de gemiddelde resultaten per rapport gepresenteerd.

**Tabel 8: Totale (som) toelatingseffecten tijdens de sluisperiode (n=29)**

Scenario <sup>40</sup>	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
<b>Totaal effect (n=29)</b>				
Sluis	0	0	0	€0
Minimaal	12.234	5.700	6.534	€382.089.961
Gemiddeld	8.318	3.940	4.379	€264.203.411
Maximaal	2.850	1.537	1.313	€103.214.297
<b>Effect KE-geneesmiddelen (n=16)</b>				
Sluis	0	0	0	€0
Minimaal	6.392	2.626	3.766	€175.713.911
Gemiddeld	3.970	1.663	2.307	€111.393.202
Maximaal	694	425	269	€28.566.790
<b>Effect NKE-geneesmiddelen (N=13)</b>				
Sluis	0	0	0	€0
Minimaal	5.843	3.075	2.768	€206.376.051
Gemiddeld	4.348	2.277	2.072	€152.810.210
Maximaal	2.156	1.112	1.044	€74.647.507

<sup>40</sup> Minimaal scenario (0 dagen), gemiddeld scenario (134 dagen), maximaal scenario (346 dagen)

**Tabel 9: Gemiddelde effecten (per geneesmiddel-indicatiecombinatie) tijdens de sluisperiode (n=29)**

Scenario <sup>41</sup>	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
<b>Totaal effect (n=29)</b>				
Sluis	0	0	0	€0
Minimaal	422	197	225	€13.175.516
Gemiddeld	287	136	151	€9.110.462
Maximaal	98	53	45	€3.559.114
<b>Effect KE- geneesmiddelen (N=16)</b>				
Sluis	0	0	0	€0
Minimaal	399	164	235	€10.982.119
Gemiddeld	248	104	144	€6.962.075
Maximaal	43	27	17	€1.785.424
<b>Effect NKE- geneesmiddelen (N=13)</b>				
Sluis	0	0	0	€0
Minimaal	449	237	213	€15.875.081
Gemiddeld	334	175	159	€11.754.632
Maximaal	166	86	80	€5.742.116

### Effecten tijdens de verschillende fases van de sluis

Om te bepalen welke fases van de sluis de grootste bijdrage leveren aan de gezondheidswinst die niet verzilverd is en de kosten die niet gemaakt zijn, brengen we in beeld hoe groot het aandeel is van de voorbereidingsfase, beoordelingsfase en onderhandelingsfase in de totale duur van de sluisprocedure.

Voor 3 van de 29 rapporten was geen voorbereidingstijd beschikbaar aangezien het herbeoordelingen betrof. Dit was het geval bij 1 kosteneffectief geneesmiddel en 2 niet-kosteneffectieve geneesmiddelen. In de resterende 26 rapporten was de voorbereidingstijd verantwoordelijk voor 16,8% van de totale doorlooptijd. De beoordelings- en onderhandelingsstijd betroffen respectievelijk 37,5% en 47,5% van de totale doorlooptijd. Niet-kosteneffectieve geneesmiddelen hebben een langere onderhandelingsstijd dan kosteneffectieve geneesmiddelen (50,5% versus 45%). Een volledig overzicht is gepresenteerd in Tabel 10.

**Tabel 10: Aandeel van de verschillende fases in de totale doorlooptijd**

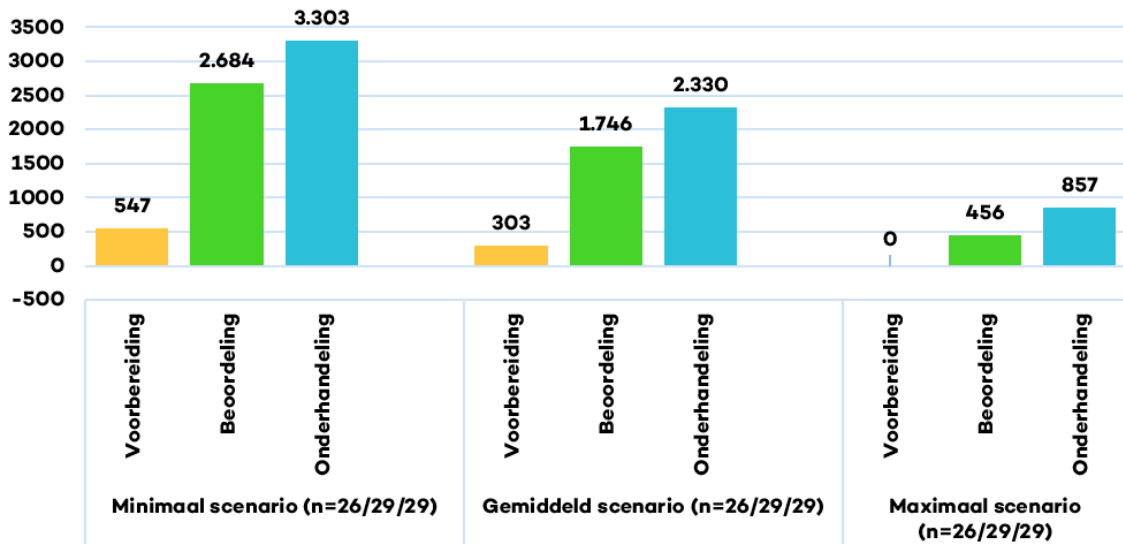
	Voorbereiding		Beoordeling		Onderhandeling	
	n	%	n	%	n	%
Alle toegelaten rapporten	26	16,8%	29	37,5%	29	47,5%
Kosteneffectief	15	15,0%	16	40,9%	16	45,0%
Niet kosteneffectief	11	19,1%	13	33,3%	13	50,5%

De verdeling van de doorlooptijd over de verschillende fases heeft een direct verband met het aandeel van verschillende fases in de verdeling van het gezondheidseffect en de budgetimpact.

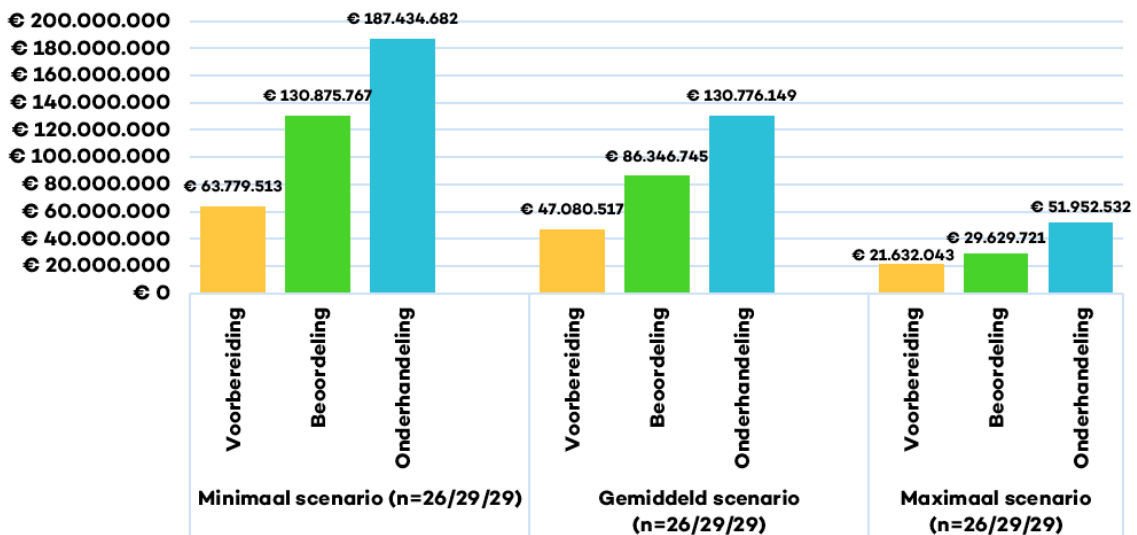
<sup>41</sup> Minimaal scenario (0 dagen), gemiddeld scenario (134 dagen), maximaal scenario (346 dagen)

Afhankelijk van het scenario wordt 0-8% van het gezondheidseffect niet behaald in de voorbereidingsfase, 35-41% in de beoordelingsfase, en 51-65% in de onderhandelingsfase. Daarnaast valt 17-21% van de budgetimpact toe te wijzen aan de voorbereidingsfase, 29-34% aan de beoordelingsfase en 49-50% aan de onderhandelingsfase. (zie Figuur 10 en Figuur 11)

**Figuur 10: Gezondheidseffecten (QALYs) tijdens de fasen van de sluis**



**Figuur 11: Budgeteffecten (€) tijdens fasen van de sluis**



### 4.3.3 Effecten na de sluisperiode

Na de sluisperiode zijn geneesmiddelen beschikbaar op de markt. In onze analyse gaan we ervan uit dat deze voor alle geneesmiddelen start zodra de sluisperiode eindigt en dat deze periode 5 jaar duurt<sup>42</sup>. In de praktijk zijn geneesmiddelen na deze periode nog vele jaren beschikbaar, maar de effecten zijn lastig te voorspellen omdat de marktomstandigheden dan ook wijzigen. Daarom hebben we er in deze analyse voor gekozen om te focussen op de eerste 5 jaar nadat een geneesmiddel uit de sluis komt.

Aangezien de gezondheidswinst na de sluis via elke route gelijk is, is het toelatingseffect over 5 jaar gelijk voor alle scenario's. Wel kan de budgetimpact verschillen afhankelijk van de uitkomst van de prijsonderhandelingen. De budgetimpact bepaalt tevens de mate van verdringing waardoor het netto gezondheidseffect dat behaald kan worden afhangt van de onderhandelde prijs. Bij een hoge korting zijn zowel de verdringing als de budgetimpact lager. De volgende drie prijsscenario's worden hiervoor doorgerekend (meer informatie in hoofdstuk 3.1.3):

1. Lijstprijis: de lijstprijs zoals publiek bekend en gehanteerd door de fabrikant bij indiening van het dossier voor in de sluis.
2. Advieskorting ZIN: de lijstprijs, gereduceerd met het door ZIN geadviseerde kortingspercentage.
3. Gemiddelde arrangementskorting: lijstprijs gereduceerd met de gemiddelde arrangementskorting die is gegeven na onderhandeling. Deze korting verschilt per jaar.

We zien voor het scenario met de gemiddelde arrangementskorting dat er een netto gezondheidseffect is van in totaal 61.889 QALYs in de vijf jaar na de sluisprocedure en dat hier €2.086mln kosten tegenover staan. Als we dit vergelijken met de lijstprijs, de prijs zonder korting, dan is het netto gezondheidseffect 49.805 QALYs tegenover €2.889mln extra kosten. Het lagere netto gezondheidseffect wordt veroorzaakt door een hogere mate van verdringing als gevolg van de hogere prijs. Dit laat zien dat hoe hoger de bedongen korting is, hoe lager de verdringing is en hoe hoger de netto gezondheidswinst.

Daarbij zien we, evenals bij de resultaten tijdens de sluisperiode, dat er een groot verschil is in het netto gezondheidseffect tussen de niet-kosteneffectieve geneesmiddelen en de kosteneffectieve geneesmiddelen. Bij kosteneffectieve geneesmiddelen is het toelatingseffect groter en de verdringing minder waardoor er meer gezondheidswinst plaatsvindt. Het totale gemiddelde netto gezondheidseffect varieert tussen de 2.134 QALYs (gemiddelde arrangementskorting) en 1.717 QALYs (lijstprijis), met een gemiddelde

---

<sup>42</sup> In de analyses is ook gekeken naar de impact voor een periode van 3 jaar en een periode van 10 jaar. Deze zijn opgenomen in de hoofdstuk 4.3.5.

budgetimpact tussen de €71mln en €99mln. Bij kosteneffectieve geneesmiddelen ligt de gemiddelde gezondheidswinst tussen de 2.290 en 2.708 QALYs terwijl dit bij niet-kosteneffectieve geneesmiddelen tussen de 1.012 en 1.428 QALYs ligt. De uitgewerkte informatie is te vinden in Tabel 11 en Tabel 12.

**Tabel 11: Totale (som) effecten na de sluisperiode**

Scenario*	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
<b>Totaal effect (n=29)</b>				
Gemiddelde arrangementskorting	93.061	31.172	61.889	€2.086.295.597
Lijstprijs	93.061	43.256	49.805	€2.889.301.459
Advieskorting ZIN	93.061	33.683	59.378	€2.251.083.936
<b>Effect KE-geneesmiddelen (n=16)</b>				
Gemiddelde arrangementskorting	59.321	15.996	43.325	€1.072.004.414
Lijstprijs	59.321	22.676	36.645	€1.516.653.392
Advieskorting ZIN	59.321	20.176	39.145	€1.351.218.008
<b>Effect NKE-geneesmiddelen (n=13)</b>				
Gemiddelde arrangementskorting	33.740	15.176	18.565	€1.014.291.184
Lijstprijs	33.740	20.581	13.160	€1.372.648.067
Advieskorting ZIN	33.740	13.507	20.233	€899.865.928

**Tabel 12: Gemiddelde effecten na de sluisperiode**

Scenario	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
<b>Totaal effect (n=29)</b>				
Gemiddelde arrangementskorting	3.209	1.075	2.134	€71.941.227
Lijstprijs	3.209	1.492	1.717	€99.631.085
Advieskorting ZIN	3.209	1.161	2.048	€77.623.584
<b>Effect KE-geneesmiddelen (n=16)</b>				
Gemiddelde arrangementskorting	3.708	1.000	2.708	€67.000.276
Lijstprijs	3.708	1.417	2.290	€94.790.837
Advieskorting ZIN	3.708	1.261	2.447	€84.451.126
<b>Effect NKE-geneesmiddelen (n=13)</b>				
Gemiddelde arrangementskorting	2.595	1.167	1.428	€78.022.399
Lijstprijs	2.595	1.583	1.012	€105.588.313
Advieskorting ZIN	2.595	1.039	1.556	€69.220.456

#### 4.3.4 Totale effecten van de sluis

Als we de effecten tijdens de sluis en de effecten na de sluisperiode samenvoegen krijgen we inzicht in de totale effecten van de sluis. De totale effecten zijn berekend door het netto gezondheidseffect en de budgetimpact tijdens de sluis en na de sluis bij elkaar op te tellen. We werken hier drie scenario's uit op basis van de gehanteerde doorlooptijden van de sluis (minimaal, gemiddeld en maximaal scenario). Daarnaast gaan we ervan uit dat voor geneesmiddelen in de sluisprocedure een korting wordt bedongen die gelijk is aan de gemiddelde arrangementskorting en voor de vergelijkende route gaan we uit van de



lijstprijzen (en wordt dus aangenomen dat er geen korting wordt bedongen als er geen sluisprocedure is). De tijdshorizon die we aanhouden voor de periode na de sluis is vijf jaar.

Als we hierbij de sluis met de drie verschillende scenario's van toelatingsroutes vergelijken, dan zien we dat er bij het gemiddelde scenario (doorlooptijd van 134 dagen) in de totaliteit sprake is van gezondheidswinst veroorzaakt door de sluis. In totaal leverde de sluis namelijk 7.706 extra QALYs en €1.067mln minder kosten op. Dit betekent dat het verschil in toelatingseffect vanwege latere marktoetreding lager is dan het verschil in verdringing. Dit komt omdat op de lange termijn, vanwege de bedongen korting, minder verdringing optreedt waardoor het totale gezondheidseffect positief is. Gemiddeld komt dit per rapport neer op 266 extra QALYs en €37mln minder kosten met de sluisprocedure t.o.v. het gemiddelde scenario.

Als we de sluis vergelijken met de andere scenario's dan zien we dat de sluis in vergelijking met het minimale scenario ook leidt tot gezondheidswinst en minder kosten (respectievelijk 5.551 QALYs en -€1.185mln). Als we de sluis vervolgens vergelijken met het maximale scenario, dan zien we dat de sluisprocedure wederom meer QALYs zou opleveren (10.772) en tot een kostenbesparing zou leiden (-€906mln). De uitgewerkte informatie is te vinden in Tabel 13 en Tabel 14. Een visueel overzicht van de resultaten versus het gemiddelde scenario is gepresenteerd in Figuur 12.

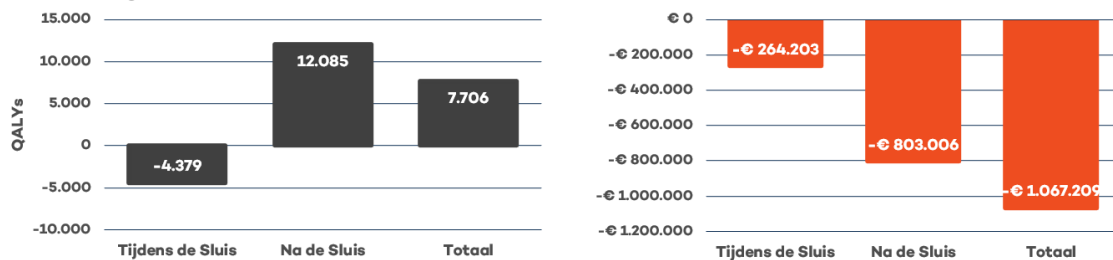
**Tabel 13: Totale (som) effecten tijdens de sluisprocedure en de 5 jaar daarna (n=29)**

Scenario	Toelating (QALYs)	Verdringing (QALYs)	Gezondheids-effect (QALYs)	Totaal Budgeteffect (x 1000)	Verschil met Sluisprocedure QALYs en euro (X 1.000)	
Sluisprocedure	93.061	31.172	61.889	€2.086.296	NA	
Gemiddelde	101.379	47.196	54.183	€3.153.505	-7.706	€1.067.209
Minimaal	105.295	48.957	56.339	€3.271.391	-5.551	€1.185.096
Maximaal	95.911	44.794	51.118	€2.992.516	-10.772	€906.220

**Tabel 14: Gemiddelde effecten per rapport tijdens de sluisprocedure en de 5 jaar daarna (n=29)**

Scenario	Toelating (QALYs)	Verdringing (QALYs)	Gezondheids-effect (QALYs)	Totaal Budgeteffect (x 1000)	Verschil met Sluisprocedure (QALYs)	
Sluisprocedure	3.209	1.075	2.134	€71.941	NA	
Gemiddelde	3.496	1.627	1.868	€108.742	-266	€36.800
Minimaal	3.631	1.688	1.943	€112.807	-191	€40.865
Maximaal	3.307	1.545	1.763	€103.190	-371	€31.249

**Figuur 12: Totale gezondheidseffecten (QALYs) en budgeteffecten van de sluis t.o.v. het gemiddelde scenario**



### 4.3.5 Scenario Analyses: verschillende tijdshorizon

Veruit het meest invloedrijke scenario bij het in kaart brengen van de effecten van de sluis is de gehanteerde tijdshorizon. We berekenen de effecten van de sluis voor een periode van 5 jaar na opname in de regeling zorgverzekering. Hoewel er door het uitsluitingseffect tijdens de sluis ten opzichte van de vergelijkende route gezondheid wordt verloren, wordt er ook gezondheid gewonnen in de periode na de sluis. Hoe langer de periode na de sluis, hoe groter de kans dat de nadelen van de uitsluiting van de sluis opwegen tegen de voordelen van de prijsonderhandelingen tijdens de sluis. Daarom hebben we ook twee alternatieve tijdshorizons onderzocht: 3 jaar en 10 jaar.

#### Totale effecten bij een tijdshorizon van 3 jaar

Als we de sluis met het gemiddelde scenario (doorlooptijd van 134 dagen) vergelijken is er na drie jaar sprake van gezondheidswinst als gevolg van de sluis. In totaal leverde de sluis namelijk 2.004 QALYs meer op en is €688mln minder uitgegeven. In het minimaal scenario (directe toelating) wegen de effecten van directe toelating na drie jaar niet op tegen de effecten van uitsluiting: de sluis leidt tot een gezondheidsverlies van 151 QALYs tegen een besparing van €806mln. Als we de sluis vergelijken met het maximale scenario (346 dagen) dan leidt de sluis tot een gezondheidswinst van 5.070 QALYs en €527mln minder kosten.

Als we uitgaan van het gemiddelde scenario, betekent dit dat het uitsluitingseffect vanwege latere marktoetreding kleiner is dan het gezondheidseffect dat uiteindelijk bereikt wordt. Dit betekent dat al binnen drie jaar de uitsluitingseffecten van de sluis gecompenseerd worden door de verminderde verdringing na de sluisperiode (Tabel 15).

**Tabel 15: Totale (som) effecten tijdens de sluisprocedure en de 3 jaar daarna (n=29)**

Scenario	Toelating (QALYs)	Verdringing (QALYs)	Gezondheids-effect (QALYs)	Totaal Budgeteffect (x 1000)	Verskil met Sluisprocedure QALYs en euro (X 1.000)
Sluisprocedure	49.769	16.522	33.247	€1.106.522	NA
Gemiddelde	58.088	26.844	31.243	€1.795.307	-2.004   €688.785
Minimaal	62.003	28.605	33.398	€1.913.194	151   €806.671

Maximaal	52.619	24.442	28.177	€1.634.318	-5.070	€527.796
----------	--------	--------	--------	------------	--------	----------

## Totale effecten bij een tijdshorizon van 10 jaar

Hoe langer de tijdshorizon na de sluis, hoe beter de uitsluitingseffecten gecompenseerd worden door de gezondheidswinst van het nieuwe geneesmiddel en het prijsdrukkend effect van de onderhandeling. Dit betekent dat de resultaten voor het 10-jaars horizon hetzelfde zijn als voor de base case: de sluis leidt tot gezondheidswinst en kostenbesparing. In vergelijking met het gemiddelde scenario (doorlooptijd van 134 dagen) is de gezondheidswinst 21.961 QALYs en dit zou leiden tot een besparing van €2.013mln. (Tabel 16)

**Tabel 16: Totale (som) effecten tijdens de sluisprocedure en de 10 jaar daarna (n=29)**

Scenario	Toelating (QALYs)	Verdringing (QALYs)	Gezondheids-effect (QALYs)	Totaal Budgeteffect (x 1000)	Verskil met Sluisprocedure QALYs en euro (X 1.000)	
Sluisprocedure	201.291	67.796	133.495	€ 4.535.729	NA	
Gemiddelde	209.609	98.075	111.534	€ 6.548.999	-21.961	€ 2.013.271
Minimaal	213.525	99.836	113.689	€ 6.666.886	-19.806	€ 2.131.157
Maximaal	204.141	95.672	108.468	€ 6.388.010	-25.027	€ 1.852.282

## 5 Conclusies en discussie

### Conclusies

#### *Model*

We hebben een model ontwikkeld om de effecten van de sluis te bepalen waarbij we onderscheid hebben gemaakt tussen de periode *tijdens* en de periode *na* de sluis. Hiervoor hebben we de gezondheidseffecten in beeld gebracht op basis van de gewonnen en verloren QALYs en het effect op het budget als gevolg van toelating van sluisgeneesmiddelen in de zorgverzekering. Bij de gezondheidseffecten kijken we zowel naar de QALYs die gewonnen worden als gevolg van toelating van het geneesmiddel tot de markt als naar de QALYs die verdrongen worden hierdoor. Daarnaast brengen we het uitsluitingseffect in kaart door inzicht te geven in de gezondheid die gewonnen had *kunnen* worden als het geneesmiddel eerder was toegelaten tot de sluis. De effecten van de sluis zijn afhankelijk van een aantal factoren waaronder de doorlooptijd van de sluis en die van het vergelijkende scenario, de prijskorting die bedongen wordt (lijstprijis, advieskorting ZIN, gemiddelde arrangementskorting), en de tijdshorizon (3, 5, 10 jaar) die gebruikt wordt om de totale effecten in beeld te brengen. Met het model kunnen de effecten per geneesmiddel in beeld worden gebracht en kan retrospectief de effecten van de afgelopen periode worden bepaald.

#### *Doorlooptijden*

De gemiddelde doorlooptijd tussen 2015 en 2020 is toegenomen van 225 naar 518 dagen. We zien een toename van zowel de voorbereidingstijd, beoordelingstijd als de onderhandelingstijd. Daarbij valt op dat in 2018 de onderhandelingstijd relatief hoog is, in 2019 de beoordelingstijd en in 2020 de voorbereidingstijd. Deze verschillen worden veroorzaakt doordat er een grote variatie in doorlooptijden per geneesmiddel is die tot uiting komt in de gemiddelde doorlooptijd. Daarnaast zien we dat de onderhandelingstijd gemiddeld genomen langer is dan de beoordelingstijd en dat de voorbereidingstijd fors is gestegen in 2020.

Geneesmiddelen die na beoordeling niet-kosteneffectieve lijken te zijn, hebben vaak een langere doorlooptijd dan geneesmiddelen die na beoordeling kosteneffectief lijken te zijn en geneesmiddelen waarvoor geen kosteneffectiviteitsresultaten bekend zijn (respectievelijk gemiddeld 150 en 167 dagen langer). Dit wordt vooral verklaard door de langere onderhandelingstijd. Daarnaast zien we dat bij geneesmiddelen met een vergelijkbare kosteneffectiviteit (die een vrijstelling hebben voor het uitvoeren van een kosteneffectiviteitsanalyse) én bij kostenbesparende geneesmiddelen de beoordeling en onderhandelingstijd korter is.

#### *Retrospectieve analyse*

Tijdens de sluisperiode is het geneesmiddel in principe niet beschikbaar voor patiënten, maar als het geneesmiddel via een vergelijkende route het pakket was

ingestroomd was het mogelijk wel beschikbaar geweest. *Tijdens* de sluisprocedure hadden er tussen de 1.313 en 6.534 QALYs gewonnen kunnen worden, afhankelijk van het gekozen vergelijkende scenario. Het budgeteffect *tijdens* de sluisperiode ligt tussen de €103mln en €382mln. In de 5 jaar *na* opname van de sluisgeneesmiddelen in de zorgverzekering was sprake van een gezondheidswinst van 49.805 tot 61.889 QALYs, afhankelijk van de onderhandelde korting. Het budgeteffect *na* de sluis is tussen de €2.086mln en €2.889mln. De resultaten laten zien dat de totale gezondheidseffecten van de sluis voor geneesmiddelen die tussen 2015 en 2021 in de sluis zijn geplaatst ten opzichte van de vergelijkende routes variëren tussen de 5.551 en 10.772 extra QALYs bij een tijdshorizon van 5 jaar. Het budgeteffect is daarbij een besparing van tussen de €906mln en €1.185mln.

In de base case betekent dit dat als alle 29 geneesmiddelen na 134 dagen beschikbaar waren geweest, er 4.379 QALYs gewonnen hadden *kunnen* worden. Dit zou een budget impact hebben gehad van €264mln. In de base case analyse zijn er 5 jaar na toelating van de sluisgeneesmiddelen in de zorgverzekering netto 12.085 QALYs gewonnen. In totaal is in deze vijf jaar €803mln bespaard door de prijsonderhandelingen. Ondanks het gezondheidsverlies als gevolg van een latere toelating, leidt de sluis tot een netto gezondheidswinst van 7.706 QALYs en een kostenbesparing van €1.067mln.

Dit laat zien dat het gezondheidsverlies dat optreedt tijdens de sluis gecompenseerd wordt in de periode na de sluis. De onderhandelde korting leidt tot minder verdringing, waardoor het netto gezondheidseffect groter is dan bij de vergelijkende routes. Dit betekent dat de sluis gedurende de sluisperiode en de 5 jaar erna zowel gezondheidswinst heeft opgeleverd als kosten heeft bespaard. Ook 3 jaar na opname van de sluisgeneesmiddelen in de zorgverzekering leidt de sluis al tot gezondheidswinst en kostenbesparing wanneer vergeleken wordt met het gemiddelde scenario en de gemiddelde arrangementskorting toegepast wordt.

De resultaten wijzen uit dat de lange termijn onderhandelingseffecten opwegen tegen het op korte termijn uitsluiten van geneesmiddelen van de markt. Deze effecten zijn afhankelijk van zowel de doorlooptijd van de vergelijkende route, de prijs die onderhandeld wordt, en de potentiële gezondheidswinst die te behalen valt met het nieuwe geneesmiddel. Verder wijzen de resultaten uit dat de doorlooptijden van de sluis in de afgelopen jaren zijn opgelopen. Het is belangrijk om hier oog voor te houden. Om de positieve effecten van de sluis te blijven verzilveren vergt een verdere toename van de doorlooptijden namelijk dat de onderhandelingseffecten ook toenemen.

## **Limitaties van het onderzoek**

Er zijn verschillende keuzes gemaakt om te komen tot een model om zowel toekomstige effecten van de sluis in kaart te brengen als retrospectief de

effecten van de sluis over de periode 2015 tot en met 2021 te analyseren. Deze aannames zijn van invloed op de resultaten. De aannames worden in de ontwikkelde methode consistent gebruikt voor de periode tijdens en na de sluis, en voor zowel de sluis als de vergelijkende route. Door te werken met scenario's geven de resultaten inzicht in de orde van grootte van het effect van de sluis.

Dit betreft allereerst de keuze om te werken met drie vergelijkende routes voor de doorlooptijd van de sluis. De minimum route van 0 dagen is in de praktijk niet realistisch maar wordt gebruikt als grenswaarde. Ten tweede, hebben we de aanname gemaakt dat zonder sluis *geen* korting wordt onderhandeld met de fabrikant en dat geneesmiddelen dan tegen de lijstprijs op de markt worden gebracht. In de praktijk is de verwachting dat ook zonder de sluis kortingen worden bedongen. Dit zorgt ervoor dat de effecten van de sluis overschat worden. Meer inzicht in de daadwerkelijke korting en doorlooptijden van vergelijkende routes kunnen ervoor zorgen dat de effecten beter in beeld kunnen worden gebracht. Ten derde, werken we met een periode na de sluis van 5 jaar<sup>43</sup>. In de praktijk zijn geneesmiddelen na deze periode nog vele jaren beschikbaar, en is er dus sprake van een voortdurend toelatingseffect. Deze effecten zijn echter lastig te voorspellen door veranderende marktomstandigheden, aflopende patenten, wijzigingen in het concurrentieel veld, en veranderingen in de richtlijnen van de beroepsgroep.

We gaan er verder van uit dat geneesmiddelen die in de sluis zitten helemaal niet beschikbaar zijn voor patiënten. Sluisgeneesmiddelen zijn in specifieke gevallen echter wel beschikbaar in studieverband, via '*compassionate use*'-programma's of door off-label gebruik. De mate waarin dit voorkomt is onduidelijk, waardoor de effecten hiervan niet in dit rapport meegenomen zijn.

Daarnaast hebben wij alleen informatie over geneesmiddelen die in de sluis zijn opgenomen en niet over geneesmiddelen die mogelijk niet in Nederland op de markt zijn gebracht. Het kan zijn dat de sluis ook van invloed is op het al dan niet op de markt brengen van geneesmiddelen. Tevens kan de sluis een effect hebben op innovatie. Dit valt echter buiten de scope van dit onderzoek.

Concluderend, geven de resultaten inzicht in de verhouding tussen de gezondheids- en financiële effecten die worden veroorzaakt door de sluisprocedure.

---

<sup>43</sup> In de analyses is ook gekeken naar de impact voor een periode van 3 jaar en een periode van 10 jaar. De resultaten hiervan zijn opgenomen in de hoofdstuk 4.3.5.

## Discussie

Het onderzoek toont aan dat de sluis een positief effect heeft op de lange termijn gezondheidswinst en het budget. Tevens zien we ook dat de doorlooptijd toegenomen is door de jaren heen, maar dat er ook verschillen zijn tussen verschillende geneesmiddelen. We stippen een aantal punten aan die gebruikt kunnen worden in de discussie over de meerwaarde van de sluis en voor verder onderzoek.

Allereerst, zou gekeken kunnen worden of de beoordelings- en onderhandelingsstijd kan worden verkort voor geneesmiddelen die een vrijstelling hebben gekregen voor een kosteneffectiviteitsanalyse. Daarnaast kan onderzocht worden of er ruimte is voor een efficiëntere onderhandelingsfase voor geneesmiddelen die na beoordeling van ZIN kosteneffectief zijn.

Ten tweede wordt met de sluis een afweging gemaakt tussen de gezondheidswinst die op korte termijn kan optreden door een snelle(re) toelating tot de zorgverzekering en de te behalen positieve lange termijn effecten door onderhandeling (verminderde verdringing). De mate van verdringing is in de praktijk echter lastig aan te tonen. We gebruikten hiervoor in dit rapport de POINT tool. De POINT tool brengt alleen verdringing binnen de medisch specialistische zorg (MSZ, ziekenhuiszorg) in kaart en deze schattingen zijn bepaald met data uit 2012-2014. Daarnaast worden enkel de geneesmiddelkosten meegenomen, en niet het breed maatschappelijk kostenperspectief wat in het FE dossier wordt gebruikt. Tevens wordt in de berekening van de verdringing uitgegaan van een gelijkblijvend zorgbudget. Deze aanname wordt veelvuldig in gezondheid-economisch onderzoek gemaakt, maar is niet altijd onomstreden. Het verdient de aanbevelingen om de POINT-tool in ieder geval te actualiseren en na te gaan of de kostenschatting uit de FE dossiers gebruikt kan worden om de verdringing in beeld te brengen.

Ten derde leidt de sluis tot gezondheidswinst en kostenbesparing op de lange termijn. Dit is vanuit maatschappelijk perspectief een wenselijk resultaat, maar op de korte termijn kan dit voor de individuele patiënt wel betekenen dat deze niet of niet tijdig kan beschikken over het geneesmiddel.

Ten vierde, is er recent in de praktijk en politiek veel aandacht voor de oplopende doorlooptijden van de sluis en het gebrek aan transparantie van het proces. Het zou hierbij helpen als de inzichten betreffende de doorlooptijden geactualiseerd en jaarlijks geüpdatet worden. Dit rapport biedt hiervoor een structuur. Daarnaast geeft ons onderzoek, met de ontwikkelde methode, handvatten om de effecten van de toelating van sluisgeneesmiddelen in de zorgverzekering zowel prospectief als retrospectief in kaart te brengen. Dit geeft beleidsmakers ook inzicht in de gevolgen van toelating van nieuwe sluisgeneesmiddelen, en onderstreept het belang van een zorgvuldige beoordeling en onderhandeling.

Ten vijfde, heeft de minister recent besloten om de drempel voor kandidaatstelling van geneesmiddelen voor de sluisprocedure te verlagen. Dit betekent dat ook geneesmiddelen met een verwachte budget impact van >€20mln voor alle indicaties opgenomen worden in de sluis (dit was >€40mln). De verwachting is dat hiermee een flinke toename wordt veroorzaakt van het aantal dossiers dat moet worden beoordeeld door ZIN, en waar over onderhandeld moet worden door het BFAG. Gezien de toenemende doorlooptijden vraagt dit des te meer om een transparante en efficiënte sluisprocedure.



## 6 Bijlagen

### 6.1 Bijlage 1: Model aannames

Hieronder staan de belangrijkste modelaannames aangegeven.

**Tabel 17: Overzicht van belangrijkste modelaannames**

Onderwerp	Aanname	Rationale
Vergelijkende route	In de base case vergelijken we de sluisprocedure met het gemiddelde scenario (add-on niet-sluis)	De werkelijkheid ligt waarschijnlijk tussen het minimale en maximale scenario in. In de resultaten geven we een overzicht van de resultaten o.b.v. de verschillende scenario's.
Tijdshorizon na de sluisperiode	In de base case werken we met een tijdshorizon van 5 jaar	Vijf jaar is een redelijke periode om de effecten van de sluis waar te nemen. Financiële arrangementen hebben vaak een duur van 5 jaar en de budgetimpact berekeningen zijn redelijkerwijs nog wel te extrapoleren over 5 jaar.
Volume	Het volume wordt bepaald op basis van de schattingen in de BIA.	Het maken van andere schattingen ligt buiten de scope van dit onderzoek.
Doorlooptijd vergelijkende routes	De duur van het gemiddelde en maximale scenario is gemaximeerd op de duur van de sluisprocedure. (d.w.z. dat ze nooit langer dan de sluisperiode duren)	Dit houdt in dat voor geneesmiddelen die korter in de sluis zitten dan het gemiddelde of maximale scenario (resp. 134 of 346 dagen), de effecten gelijk worden gesteld aan de sluis.
Budgetimpact tijdens sluisperiode	De budgeteffecten tijdens de sluisperiode zijn berekend op basis van de budgetimpact schattingen voor jaar 1	De schattingen voor jaar 1 zijn geven het beste inzicht in de kosten bij markttoetreding.
Extrapolatie budgetimpact	Bij de extrapolatie van de budgetimpact naar jaar 4 en 5 rekenen we in de base case met de budgetimpact schatting voor jaar 3	Bij de meeste geneesmiddelen is sprake van toenemende marktpenetratie over de jaren
Toelatingseffect	Het toelatingseffect wordt berekend door de incrementele gezondheidswinst (QALYs)	Dit is de gezondheid die je wint door toelating van het geneesmiddel.

	te vermenigvuldigen met het aantal patiënten dat in aanmerking komt.	
Verdringingseffect	Het verdringingseffect wordt berekend met de POINT tool	De POINT tool is de enige ons bekende rekenmethodiek om verdringing in Nederland te kwantificeren. <sup>44</sup>
Instellingen POINT tool	Bij het berekenen van het verdringingseffect met de POINT tool worden de standaard instellingen van de POINT tool (versie 1.0) gebruikt	De base case is het meest toepasbaar in het Nederlandse zorgsysteem. Daarnaast gaat het doorrekenen van alle verschillende opties voorbij aan het doel van het onderzoek
Onderhandelingseffect	Er zijn geen prijsverlagingen voor de vergelijkende routes beschikbaar. Daarom wordt er gerekend met de lijstprijs	Prijsarrangementen zijn niet inzichtelijk met de informatie die wij tot onze beschikking hebben
Klokstop	Klokstop wordt niet meegenomen in de retrospectieve analyse	hoewel dit in de praktijk bijdraagt aan de duur van de sluis, is het lastig om hier een verantwoordelijke voor aan te wijzen.

<sup>44</sup> POINT 1.0 – Verdringingseffecten zichtbaar maken. IQ Healthcare.  
<https://www.iqhealthcare.nl/nl/kennisbank/tools/point-10-verdringingseffecten-zichtbaar-maken/>

## **6.2 Bijlage 2: Beschrijving en resultaten casussen ter validatie**

Voor de validatie van de methode om de impact van de sluis in kaart te brengen, zijn drie fictieve casussen ontwikkeld. Deze casussen worden gebruikt om de diverse aspecten van de rekenmethode te kunnen beoordelen zonder dat de focus te veel op de individuele casus ligt. Er zijn drie casussen opgesteld met diverse eigenschappen om een adequaat beeld te krijgen van de uitwerking van de methode. Om de fictieve casussen te beschrijven zijn verschillende parameters gedefinieerd. De parameters geven een beeld van het type geneesmiddel (type geneesmiddel, concurrentiepositie en behandelduur), de patiëntenpopulatie (populatiegrootte en ziektelast), de economische aspecten (kosten per patiënt, budgetimpact, referentiewaarde en ICER), en procesinformatie (doorlooptijden).

## 6.2.1 Fictieve casus 1: Sluisakaftor voor Cystische Fibrose

### Achtergrond geneesmiddel en aandoening

Cystische fibrose wordt gekenmerkt door secretie van taai slijm in diverse organen. Het taai slijm veroorzaakt slijmophopingen in de luchtwegen en verhindert de doorstroom van verteringssappen in het maagdarmsstelsel. Dit heeft vaak chronische luchtweginfecties en een slechte voedingstoestand door malabsorptie van vetten en eiwitten tot gevolg. Patiënten met CF hebben een beperkte levensverwachting. De ziektelast is met de 'proportional shortfall'-methode bepaald op 0,56.

Er zijn op dit moment verschillende actieve behandelingen voor CF, deze geneesmiddelen bieden geen perspectief op genezing, maar bestrijden de symptomen adequaat. Sluisakaftor heeft een weesgeneesmiddelregistratie en de verwachting is dat ongeveer 8 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling. Het betreft een gentherapie die eenmalig in een traject van enkele weken aangeboden wordt.

### Effectiviteit

Het effect van het gebruik van Sluisakaftor op de verbetering van de longfunctie bedraagt ~14% ten opzichte van de uitgangswaarde en is klinisch relevant. Daarnaast lijkt er een positief effect te zijn op het aantal en de duur van pulmonaire exacerbaties en op de kwaliteit van leven.

### Noodzakelijkheid

Cystische fibrose is een genetische aandoening met een beperkte levensverwachting.

### Kosteneffectiviteit

Het gebruik van Sluisakaftor leidt tot een toename van gemiddeld 11,8 QALYs ten opzichte van best ondersteunende zorg. De verwachte gemiddelde kosten van Sluisakaftor zijn €2,8 miljoen per patiënt per behandeling. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) is ongeveer €237.000 per QALY. Op basis van de ziektelast van cystische fibrose is de relevante referentiewaarde €50.000 per QALY.

### Uitvoerbaarheid

Sluisakaftor heeft een impact op het zorgbudget van ruim €22 miljoen per jaar. Een gunstigere prijsstelling bevordert de uitvoerbaarheid van toepassing van Sluisakaftor.

### Procesinformatie

De tijd tussen toelating door de EMA en de toelating in de zorgverzekering was 350 dagen. In deze periode is het FT dossier, FE dossier, en de BIA voorbereid.

Vervolgens is het dossier compleet opgeleverd en beoordeeld bij ZIN, hetgeen 120 dagen duurde. Het daaruit volgende pakketadvies is gedeeld met VWS en na succesvolle onderhandelingen is Sluisakftor opgenomen in de zorgverzekering.

**Tabel 18: Casus 1, Sluisakftor voor Cystische Fibrose**

Parameter	Waarde
Type geneesmiddel:	Weesgeneesmiddel, gentherapie
Jaar in/uit sluis	2016/2017
Concurrentiepositie:	Geen concurrentie
Gemiddelde behandelduur:	Enmalig
Populatiegrootte:	8 nieuwe patiënten per jaar
Ziektelast:	0.56
Gemiddelde incrementele effecten per patiënt:	11,8 QALYs
Gemiddelde incrementele kosten per patiënt per behandeling:	€2.800.750
Budgetimpact:	€22,4 miljoen per jaar
Referentiewaarde:	€50.000
ICER:	€237.352/QALY
Geadviseerde prijsdaling:	80%
Totale doorlooptijd:	350 dagen
Vorbereidingstijd	85 dagen
Beoordelingstijd	120 dagen
Onderhandeltijd	150 dagen

## Resultaten

Tijdens de periode waarin het geneesmiddel niet beschikbaar was in het gemiddeld scenario en ook niet via de sluisprocedure, hadden 35 QALYs gewonnen kunnen worden. Dit zou gepaard gaan met 123 verdrongen QALYs wat leidt tot een netto gezondheidseffect van -88 QALYs. De kosten hiervoor zouden €8,2mln zijn.

Tijdens de sluisperiode laten de resultaten zien dat toelating via het gemiddelde scenario tijdens de sluisperiode zou leiden tot een toelatingseffect van 56 QALYs maar ook tot een verdringing van 198 QALYs wat resulteert in een negatief gezondheidseffect van 142 QALYs.

Als we kijken naar de periode na de sluis, zien we dat de toelating leidt tot een gezondheidseffect van 472 QALYs over een periode van vijf jaar. De verdringing is afhankelijk van de onderhandelde korting en varieert tussen de 1670 QALYs en 333 QALYs. Dit maakt dat alleen bij de advieskorting van ZIN het netto gezondheidseffect positief is (139 QALYs).

**Figuur 13: Uitsluitingseffecten bij Sluisakftor voor Cystische Fibrose**

Scenario <sup>45</sup>	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
Sluis	90	320	-230	€21.470.500
Minimaal	0	0	0	€0
Gemiddelde	35	123	-88	€8.220.134
Maximaal	89	316	-227	€21.225.123

**Tabel 19: resultaten Sluisakftor voor Cystische Fibrose tijdens de sluisperiode**

Scenario <sup>43</sup>	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
Sluis	0	0	0	€0
Minimaal	90	320	-230	€21.470.500
Gemiddeld	56	198	-142	€13.250.366
Maximaal	1	4	-3	€245.377

**Tabel 20: resultaten Sluisakftor voor Cystische Fibrose na de sluisperiode**

Scenario <sup>43</sup>	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
Gemiddelde arrangementskorting*	472	1326	-854	€88.987.466
Lijstprijis	472	1670	-1198	€112.030.000
Advieskorting ZIN	472	333	139	€22.406.000

<sup>45</sup> Minimaal scenario (0 dagen), gemiddeld scenario (134 dagen), maximaal scenario (346 dagen)

## 6.2.2 Fictieve casus 2: Equalimab voor uitgezaaide borstkanker

### Achtergrond geneesmiddel en aandoening

Equalimab is geregistreerd voor behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde, niet-reseceerbare borstkanker die geen eerdere chemotherapie voor hun ziekte hebben gekregen. De ziektelast is met de 'proportional shortfall'-methode bepaald op 0,83.

Equalimab wordt toegevoegd aan een al bestaande behandeling met chemotherapie. De behandeling is palliatief van opzet. Patiënten zijn in dit stadium gemiddeld ongeveer 61 jaar en de gemiddelde overleving is ongeveer 2,4 jaar bij diagnose. De gemiddelde behandelduur is 8 maanden. De verwachting is dat uiteindelijk ongeveer 2.350 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met Equalimab.

### Effectiviteit

Behandeling met Equalimab resulteert in een verlenging van de gemiddelde overleving. Deze neemt toe met 30,9 maanden: van 29,1 maanden bij de controlebehandeling tot 60 maanden bij de behandeling met Equalimab, met instandhouding van kwaliteit van leven. De additionele ongunstige effecten van toevoeging van Equalimab aan de behandeling waren acceptabel.

### Noodzakelijkheid

Gemetastaseerde borstkanker wordt beschouwd als een niet-geneesbare ziekte met een beperkte levensverwachting.

### Kosteneffectiviteit

Het gebruik van Equalimab leidt tot een toename van gemiddeld 2,3 QALYs ten opzichte van de standaardbehandeling. De verwachte incrementele kosten van Equalimab zijn €308.750 per patiënt per behandeling. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) is ongeveer €134.000 per QALY. Op basis van de ziektelast van gemetastaseerde borstkanker is de relevante referentiewaarde €80.000 per QALY.

### Uitvoerbaarheid

Equalimab heeft, met verwachte geneesmiddelkosten van €725 miljoen per jaar, een grote impact op het zorgbudget. Een gunstigere prijsstelling bevordert de uitvoerbaarheid van toepassing van Equalimab.

### Procesinformatie

De tijd tussen toelating door de EMA en de toelating in de zorgverzekering was 230 dagen. In deze periode is het FT dossier, FE dossier, en de BIA voorbereid. Vervolgens is het dossier compleet opgeleverd en beoordeeld bij ZIN, hetgeen

170 dagen duurde. Het daaruit volgende pakketadvies is gedeeld met VWS en na succesvolle onderhandelingen is Equalimab opgenomen in de zorgverzekering.

**Tabel 21: Casus 2, Equalimab voor uitgezaaide borstkanker**

Parameter	Waarde
Type geneesmiddel:	Oncolyticum
Jaar in/uit sluis	2015/2015
Concurrentiepositie:	Toevoeging aan een al bestaande behandeling met chemotherapie: 1 concurrent met een ander werkingsmechanisme
Gemiddelde behandelduur:	8 maanden
Populatiegrootte:	2.350 patiënten per jaar
Ziekte last:	0.83
Gemiddelde incrementele effecten per patiënt:	2,3 QALYs
Gemiddelde incrementele kosten per patiënt per behandeling:	€308.750
Budgetimpact:	€726mln per jaar
Referentiewaarde:	€80.000
ICER:	€134.006/QALY
Geadviseerde prijsdaling:	30%
Totale doorlooptijd:	230 dagen
Vorbereidingstijd	20 dagen
Beoordelingstijd	170 dagen
Onderhandeltijd	40 dagen

## Resultaten

Tijdens de periode waarin het geneesmiddel niet beschikbaar was in het gemiddeld scenario en ook niet via de sluisprocedure, hadden 1.983 QALYs gewonnen kunnen worden. Dit zou gepaard gaan met 4.724 verdrongen QALYs wat leidt tot een netto gezondheidseffect van -2.742 QALYs. De kosten hiervoor zouden €266mln zijn.

De resultaten laten zien dat toelating via het gemiddelde scenario tijdens de sluisperiode zou leiden tot een toelatingseffect van 1.421 QALYs maar ook tot een verdringing van 3.385 QALYs wat resulteert in een gezondheidsverlies van 1.964 QALYs.

Na de sluis brengt het geneesmiddel een toelatingseffect van 27.075 QALYs over vijf jaar maar de verdringing is in alle prijsscenario's groter dan de QALY winst wat leidt tot een netto gezondheidsverlies als gevolg van het toelaten van het geneesmiddel.



**Tabel 22: Uitsluitingseffecten Equalimab voor uitgezaaide borstkanker**

Scenario <sup>46</sup>	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
Sluis	3.404	8.109	-4706	€ 456.890.828
Minimaal	0	0	0	€0
Gemiddelde	1.983	4.724	-2.742	€266.188.569
Maximaal	5.120	12.199	-7.079	€687.322.724

**Tabel 23: resultaten Equalimab voor uitgezaaide borstkanker tijdens de sluisperiode**

Scenario <sup>44</sup>	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
Sluis	0	0	0	€0
Minimaal	3.404	8.109	-4706	€ 456.890.828
Gemiddeld	1.421	3.385	-1964	€ 190.702.259
Maximaal*	//	//	//	//

\*\* De doorlooptijd van de sluis voor Equalimab is 230 dagen wat betekent dat de maximale route gelijk is aan 230 dagen en het middel dus gedurende de gehele periode uitgesloten is van de markt wat maakt dat dit gelijk is aan de sluisperiode.

**Tabel 24: resultaten Equalimab voor uitgezaaide borstkanker na de sluisperiode**

Scenario <sup>44</sup>	Gezondheidseffecten			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
Gemiddelde arrangementskorting*	27.025	50.435	-23.410	€2.949.196.392
Lijstprijs	27.025	64.388	-37.363	€3.627.812.500
Advieskorting ZIN	27.025	42.506	-15.481	€2.539.468.750

<sup>46</sup> Minimaal scenario (0 dagen), gemiddeld scenario (134 dagen), maximaal scenario (346 dagen)

## 6.2.3 Fictieve casus 3: Effectinib voor reumatoïde artritis

### Achtergrond geneesmiddel en aandoening

Reumatoïde artritis (RA) is een progressieve chronische aandoening die gekenmerkt wordt door de ontsteking en beschadiging van gewrichten, en door een risico op extra-articulaire complicaties. De oorzaak van RA is nog onbekend. De ernst van de ziekte verschilt per individu, maar leidt op den duur tot toename van de morbiditeit en mortaliteit. De prevalentie is circa 1% van de bevolking en RA komt driemaal vaker bij vrouwen dan bij mannen. De ziektelast is met de 'proportional shortfall'-methode bepaald op 0,25.

Voor de behandeling van RA is een breed spectrum van zowel conventionele als biologische disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) beschikbaar. Effectinib is geregistreerd in combinatie met methotrexaat (MTX) voor de behandeling van volwassenen met actieve reumatoïde artritis. De verwachting is dat uiteindelijk ongeveer 38.750 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met Effectinib. Patiënten verliezen na gemiddeld 43 maanden respons op de behandeling, waarna zij (vaak) overstappen naar een andere behandeling.

### Effectiviteit

Bij patiënten met actieve RA gaf Effectinib+MTX een significante verbetering ten opzichte van MTX monotherapie. Patiënten hadden een betere en duurzamere respons dan patiënten die een vergelijkende behandeling kregen. De additionele ongunstige effecten van behandeling met Effectinib waren acceptabel.

### Noodzakelijkheid

Reumatoïde artritis is een chronische, invaliderende aandoening. Er is daarom noodzaak voor behandelingen die de achteruitgang van gewrichten beperkt.

### Kosteneffectiviteit

Het gebruik van Effectinib leidt tot een toename van gemiddeld 0,5 QALYs ten opzichte van de standaardbehandeling. De verwachte gemiddelde kosten van Effectinib zijn €9.750 per patiënt per jaar. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) is ongeveer €19.500 per QALY. Op basis van de ziektelast van RA is de relevante referentiewaarde €20.000 per QALY.

### Uitvoerbaarheid

Effectinib heeft, met verwachte geneesmiddelenkosten van €105 miljoen per jaar, een significante impact op het zorgbudget. Een gunstigere prijsstelling bevordert de uitvoerbaarheid van toepassing van Effectinib.

## Procesinformatie

De tijd tussen toelating door de EMA en de toelating in de zorgverzekering was 150 dagen. In deze periode is het FT dossier, FE dossier, en de BIA voorbereid. Vervolgens is het dossier compleet opgeleverd en beoordeeld bij ZIN, hetgeen 100 dagen duurde. Het daaruit volgende pakketadvies is gedeeld met VWS en na succesvolle onderhandelingen is Effectinib opgenomen in de zorgverzekering.

**Tabel 25: Casus 3, Effectinib voor reumatoïde artritis**

Parameter	Waarde
Type geneesmiddel:	Biological (bDMARD)
Jaar in/uit sluis:	2020/2020
Concurrentiepositie:	Meerdere concurrenten met vergelijkbare werkingsmechanismen
Gemiddelde behandelduur:	43 maanden
Populatiegrootte:	38.750 patiënten per jaar
Ziektelast:	0.25
Gemiddelde incrementele effecten per patiënt:	0,5 QALYs
Gemiddelde incrementele kosten per patiënt per behandeling:	€9.750 per jaar
Budgetimpact:	€105mln per jaar
Referentiewaarde:	€20.000
ICER:	€19.500 / QALY
Geadviseerde prijsdaling	0%
Totale doorlooptijd:	150 dagen
Vorbereidingstijd	10 dagen
Beoordelingstijd	100 dagen
Onderhandeltijd	40 dagen

## Resultaten

Tijdens de periode waarin het geneesmiddel niet beschikbaar was in het gemiddeld scenario en ook niet via de sluisprocedure, hadden 126.708 QALYs gewonnen kunnen worden. Dit zou gepaard gaan met 588 verdrongen QALYs wat leidt tot een netto gezondheidseffect van 126.121 QALYs. De kosten hiervoor zouden €38mln zijn.

De resultaten laten zien dat toelating via het gemiddelde scenario tijdens de sluisprocedure zou leiden tot een toelatingseffect van 15.129 QALYs en tot een verdringing van 70 QALYs wat resulteert in een gezondheidseffect van 15.059 QALYs tegen een budget van €4,6mln.

Na de sluis brengt het geneesmiddel een toelatingseffect van 1.726.875 QALYs over vijf jaar, hetgeen vele malen meer is dan de verdringing, in alle prijsscenario's. Dit leidt tot een grote netto gezondheidswinst als gevolg van het toelaten van het geneesmiddel. Daarnaast wordt er ook €177mln minder uitgegeven.

**Tabel 26: Uitsluitingseffecten Equalimab voor uitgezaaide borstkanker**

Scenario <sup>47</sup>	Gezondheidseffecten (QALYs)			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
Gemiddelde	141.838	658	141.180	€43.300.255
Minimaal	0	0	0	€0
Gemiddelde	126.708	588	126.121	€38.681.534
Maximaal	327.172	1.517	325.655	€99.879.185

**Tabel 27: resultaten Effectinib voor reumatoïde artritis tijdens de sluisperiode**

Scenario <sup>45</sup>	Gezondheidseffecten			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
Sluis	0	0	0	€0
Minimaal	141.838	658	141.180	€43.300.255
Gemiddeld	15.129	70	15.059	€4.618.691
Maximaal*	//	//	//	//

\*\* De doorlooptijd van de sluis voor Effectinib is 150 dagen wat betekent dat de maximale route gelijk is aan 150 dagen en het middel dus gedurende de gehele periode uitgesloten is van de markt wat maakt dat dit gelijk is aan de sluisperiode.

**Tabel 28: resultaten Effectinib voor reumatoïde artritis na de sluisperiode (tijdshorizon van vijf jaar)**

Scenario <sup>45</sup>	Gezondheidseffecten			Financiële effecten
	Toelating	Verdringing	Netto	Budget
Gemiddelde arrangementskorting*	1.726.875	5.275	1.721.600	€350.024.594
Lijstprijs	1.726.875	8.008	1.718.867	€527.180.235
Advieskorting ZIN	1.726.875	8.008	1.718.867	€527.180.235

<sup>47</sup> Minimaal scenario (0 dagen), gemiddeld scenario (134 dagen), maximaal scenario (346 dagen)

## 6.3 Bijlage 3: Databeschrijving

### Modelparameters

Voor de rekenmethode worden 14 parameters gebruikt, verdeeld in algemene-, gezondheids-, economische- en procesvariabelen. De benodigde informatie is verzameld vanuit de pakketadviezen van ZIN<sup>48</sup> en de informatie verstuurd vanuit ZIN aan Equalis met data over de doorlooptijd en bijbehorende tijds punten. Vanuit deze bronnen is de benodigde informatie over de rapporten verkregen voor primair gebruik in de retrospectieve analyse.

### Dataverzameling

Voor de retrospectieve analyse zijn alle sluisgeneesmiddelen die tussen 1 januari 2015 en 31 december 2021 in de sluis zijn geplaatst meegenomen in de analyses. In totaal zijn 60 geneesmiddel-indicatie combinaties in de sluis geplaatst tussen 2015 en 2021 (62 rapporten). Hierbij maken we onderscheid tussen toegelaten geneesmiddelen, geneesmiddelen die nog in onderhandeling zijn, niet toegelaten geneesmiddelen, MM geneesmiddelen en een geneesmiddel dat niet toegelaten is tot de EU. Wanneer een herbeoordeling is uitgevoerd voor een geneesmiddel-indicatie combinatie valt deze onder een van de vijf bestaande categorieën<sup>49</sup>. De herbeoordelingen voor ibrutinib en osimertinib zijn bijzondere gevallen. Ibrutinib is in 2017 alleen goedgekeurd voor een kleine subpopulatie. Voor de gehele indicatie was op dat moment geen SW&P. Voor de volledige indicatie werd in 2019 een herbeoordeling gedaan, waarna het geneesmiddel alsnog voor de gehele indicatie werd opgenomen in het basispakket in 2021<sup>50</sup>. Osimertinib is in januari 2020 toegelaten tot het basispakket, maar na een herbeoordeling adviseerde ZIN om osimertinib alleen toe te laten tot het pakket na succesvolle onderhandelingen. Deze onderhandelingen lopen nog steeds.

In onderstaande tabel staan de parameters weergegeven die zijn verzameld voor elk rapport.

---

<sup>48</sup> Deze pakketadviezen waren openbaar beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties>

<sup>49</sup> Het aantal herbeoordelingen is aangegeven per categorie.

<sup>50</sup> Door de goedkeuring van de het geneesmiddel voor een subpopulatie en de scharing onder "direct toegelaten", "herbeoordeling" en "niet toegelaten" lijkt het alsof er een extra rapport aanwezig is.

**Tabel 29: Variabelen die worden gebruikt in de rekenmethode**

Algemene variabelen	Definitie in model
<b>Geneesmiddel</b>	De stofnaam en de merknaam van het geneesmiddel, genoemd in het pakketadvies van ZIN
<b>Indicatie</b>	Indicatie waarvoor het pakketadvies is opgesteld en de analyses zijn uitgevoerd
Gezondheidsvariabelen	Definitie in model
<b>Incrementele QALYs</b>	Het verschil in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) tussen de standaardbehandeling en de interventie. Dit wordt normaliter vastgesteld in de kosteneffectiviteitsanalyse in het pakketadvies
Economische variabelen	Definitie in model
<b>ICER</b>	De incrementele kosteneffectiviteitsratio zoals deze is berekend in het rapport.
<b>Budgetimpact</b>	De budgetimpact voor de eerste drie jaar waarin het geneesmiddel beschikbaar is.
<b>Geadviseerde korting</b>	De korting die ZIN adviseert
<b>Aantal patiënten in aanmerking</b>	Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met het nieuwe geneesmiddel. Dit bepaalt het volume in de budgetimpactanalyse.
Procesvariabelen	Definitie in model
<b>Jaar uitgang sluis</b>	Het jaar waarin in de Staatscourant werd gepubliceerd dat het geneesmiddel uit de sluis kwam, dit bepaalde de gemiddelde arrangementskorting.
<b>Relevante referentiewaarde</b>	Deze wordt bepaald aan de hand van de ziektelast. Bij een ziektelast tussen de 0,1-0,4 geldt een referentiewaarde tot €20.000/QALY, tussen 0,41-0,7 €50.000/QALY en tussen 0,71-1,0 een referentiewaarde van €80.000/QALY
<b>Totale doorlooptijd</b>	Voor de volledige doorlooptijd wordt gekeken naar de tijd tussen de registratie van het geneesmiddel bij de EMA en de plaatsing van het geneesmiddel in de Staatscourant (na succesvolle onderhandelingen). In een andere analyse wordt de doorlooptijd gebruikt als tijd tussen toelating van het geneesmiddel door de EMA en het versturen van het pakketadvies naar VWS
<b>Vorbereidingstijd</b>	Tijd tussen EMA registratie en de compleet verklaring van het FT dossier, FE dossier en de BIA bij ZIN
<b>Beoordelingstijd</b>	Tijd tussen de compleetverklaring van het dossier en het pakketadvies van ZIN. Indien er sprake is van een klokstop wordt deze periode niet meegenomen in deze fase
<b>Onderhandelingstijd</b>	Tijd tussen het pakketadvies van ZIN en opname in de regeling zorgverzekering met een publicatie in de Staatscourant
<b>Klokstop</b>	De fabrikant kan een klokstop aanvragen tijdens het beoordelingsproces wanneer de fabrikant langer nodig heeft om te reageren op het eerste conceptrapport n.a.v. de eerste Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Deze klokstop mag maximaal 3 maanden duren. Deze klokstop eindigt meestal twee weken voor tweede WAR

Niet altijd is alle informatie bekend/beschikbaar. Hieronder is een overzicht van missende data per parameter te vinden. De meest voorkomende redenen voor het ontbreken van een parameter in een rapport zijn een negatieve SW&P of er is geen KE analyse uitgevoerd vanwege gelijke effectiviteit.

**Tabel 30: aanwezigheid parameters in pakketadviezen<sup>51</sup>**

Parameter algemene variabelen	Aanwezig in aantal rapporten (n=62)	Opmerking
<b>Sluisgeneesmiddel</b>	62	N.v.t.
<b>Indicatie</b>	62	N.v.t.
Parameter gezondheidsvariabelen	Aanwezig in aantal rapporten	Opmerking
<b>Incrementele QALYs</b>	48	Wanneer ontbrekend: negatieve SW&P (5), MM geneesmiddel (7), geen KE analyse (1), fabrikant uit EU (1) Geneesmiddelen met gelijke waarde als standaardzorg ook geïncludeerd
Parameter economische variabelen	Aanwezig in aantal rapporten	Opmerking
<b>ICER</b>	38	2 geneesmiddelen zijn ingediend met een 'dominante' ICER.
<b>Budgetimpact</b>	57	
<b>Geadviseerde prijskorting</b>	15	Er wordt niet altijd een korting geadviseerd
<b>Aantal patiënten in aanmerking</b>	57	
Parameter procesvariabelen	Aanwezig in aantal rapporten	Opmerking
<b>Jaar uitgang sluis</b>	46	Voor een aantal geneesmiddelen is al wel een pakketadvies bekend, maar is er nog geen publicatie in de Staatscourant geweest.
<b>Relevante referentiewaarde</b>	35	Wanneer ontbrekend: negatieve SW&P (5), MM geneesmiddel (7), geen KE analyse (14), fabrikant uit EU (1)
<b>Totale doorlooptijd</b>	39	Wanneer ontbrekend: negatieve SW&P (5), MM geneesmiddel (7), fabrikant uit EU (1), nog in onderhandeling (10)
<b>Vorbereidingstijd</b>	58	Wanneer ontbrekend: MM geneesmiddel (4)
<b>Beoordelingstijd</b>	58	Wanneer ontbrekend: MM geneesmiddel (4)
<b>Onderhandelingstijd</b>	38	Wanneer ontbrekend: negatieve SW&P (5), MM geneesmiddel (7), fabrikant uit EU (1), nog in onderhandeling (11)
<b>klokstop</b>	55	Wanneer niet aanwezig: MM geneesmiddel (7), fabrikant uit EU (1) In het geval van 22 rapporten was er sprake van een klokstop.

<sup>51</sup> Totaal somt op tot 62. Hierin is het rapport waarbij de fabrikant zich heeft teruggetrokken uit de EU ook meegenomen. Hier is geen informatie beschikbaar voor de parameters.

## Overzicht aannames bij dataverzameling uit rapporten

Een aantal algemene aannames zijn gemaakt bij de dataverzameling en daarnaast zijn er bij specifieke rapporten een aantal aannames gedaan. Deze staan hieronder beschreven.

**Tabel 31: Overzicht van belangrijkste aannames voor farmaco-economische rapporten** <sup>52</sup>

Onderwerp	Aanname	Rationale
<b>Input data</b>	Voor deze analyses gebruiken we de pakketadviezen zoals gepubliceerd door ZIN.	Dit is inzichtelijk met de informatie die wij tot onze beschikking hebben.
<b>Ontbrekende SW&amp;P</b>	Geneesmiddelen die niet voldoen aan de SW&P worden niet meegenomen in de retrospectieve analyse	De SW&P wordt niet alleen in de sluis beoordeeld, maar ook tijdens alle andere toelatingsroutes. Daarom kunnen de effecten hiervan op gezondheid en de budgetimpact niet aan de sluis worden toegeschreven
<b>Off-label gebruik</b>	'Compassionate use'-programma's en/of off-label gebruik wordt niet meegenomen in de analyse.	Dit is niet inzichtelijk met de informatie die wij tot onze beschikking hebben. Ook is er onvoldoende informatie over hoe veel patiënten hiervan gebruik maken en gedurende welke tijdsperiode.
<b>Omgaan met ranges</b>	Als er voor een bepaalde parameter een range gegeven is in het rapport dan wordt in onze analyse het gemiddelde meegenomen (enkel indien dit niet anders kan)	Dit is de enige manier waarop we deze rapporten kwantitatief mee kunnen nemen, met een beperkt aantal scenario's.. Dit heeft niet altijd invloed op de resultaten (bijvoorbeeld bij de ziektelast)
<b>Omgaan met scenario's</b>	In enkele gevallen is een logische aanname gemaakt en/of op basis van het rapport een scenario geselecteerd door twee onderzoekers (LT & JB)	Dit is de enige manier waarop we deze rapporten kwantitatief mee kunnen nemen, met een beperkt aantal scenario's.
<b>Extrapolatie budgetimpact</b>	Als de budgetimpact voor slechts 1 jaar berekend is in het rapport, dan is deze informatie geëxtrapoleerd voor het berekenen van de budgetimpact voor alle modeljaren.	Dit is de enige manier waarop we deze rapporten kwantitatief mee kunnen nemen.
<b>Opsplitsen van rapporten</b>	Voor de analyses zijn sommige rapporten opgesplitst naar subgroepen.	Dit is de enige manier waarop we deze rapporten kwantitatief mee kunnen nemen.

<sup>52</sup> Informatie is verzameld vanuit de beschikbare rapporten bij ZIN



<b>Interpretatie prijsdaling minimale</b>	Als er door ZIN een minimale prijsdaling geadviseerd is, dan rekenen we met die korting in het scenario 'geadviseerde korting door ZIN'.	Dit is de enige manier waarop we de geadviseerde korting mee kunnen nemen.
<b>Vorbereidingstijd bij herbeoordeling</b>	Bij herbeoordelingen is de voorbereidingstijd geclassificeerd als "NA".	Bij herbeoordelingen is de voorbereidingstijd niet goed te bepalen.
<b>Onderhandelingstijd bij geneesmiddelen die (nog) niet gepubliceerd zijn in de Staatscourant</b>	Bij geneesmiddelen waarbij er wel een pakketadvies is maar die (nog) niet gepubliceerd zijn in de Staatscourant is de onderhandelingstijd "NA" in de database.	De aanname is dat de onderhandeling nog gaande is.

Tabel 32: aannames specifieke rapporten <sup>53</sup>

Onderwerp	Aanname	Rationale
<b>Onasemnogene abeparvovec ICER</b>	Zolgensma wordt door de fabrikant gepresenteerd als een dominante behandeling, terwijl ZIN van mening is dat er wel een ICER op zijn plaats is. In deze gevallen kunnen we het rapport niet kwantitatief doorrekenen.	Aangezien we werken met de ingediende informatie werken we met de 'dominante' ICER. Dit is consistent met de andere rapporten.
<b>Nusinersen scenario's</b>	We gebruiken scenario 1 'therapeutische meerwaarde' uit het FE dossier.	Volgens het rapport lijkt dit het meest in lijn met de verwachte toepassing in de praktijk.
<b>Dabrafenib + trametinib scenario's</b>	We rekenen met scenario 2	We volgen daarmee het advies van de beroepsgroep.
<b>Esketamine scenario's</b>	We rekenen met scenario 2, o.b.v. receptenuitgiftedata van apothekers.	In lijn met het rapport leek dit een realistisch scenario.
<b>Risdiplam scenario's</b>	We rekenen met scenario 1 dat de hele populatie meeneemt, en niet alleen de subgroep van patiënten onder de 25 jaar.	Dit is consistent met de andere rapporten.

## Beschrijvende statistieken van de geneesmiddelen meegenomen bij de retrospectieve analyse

In de retrospectieve analyse zijn 29 geneesmiddelen geïnccludeerd. De belangrijkste parameters staan voor elk geneesmiddel afzonderlijk in onderstaande tabellen opgenomen

<sup>53</sup> Informatie komt uit de pakketadviezen van ZIN

**Tabel 33: Toegelaten sluisgeneesmiddelen die na beoordeling kosteneffectief waren (n=16)**

Geneesmiddel	Indicatie	ICER*	Budgetimpact*			Duur van de fase (%) t.o.v. totale doorlooptijd		
			Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Voorbereiding <sup>#</sup>	Beoordeling	Onderhandeling
<b>Nivolumab</b>	mono NSCLC 2L	€62.277	€60.000.000	€60.000.000	€60.000.000	5,3%	57,3%	37,3%
<b>Daratumumab (DVd)</b>	2L MM	€58.870	€22.768.692	€24.670.647	€24.670.647	12,2%	31,4%	56,4%
<b>Axicabtagene ciloleucel</b>	3L DLBCL	€61.967	€8.114.921	€21.169.359	€31.754.038	5,7%	26,1%	68,2%
<b>Axicabtagene ciloleucel</b>	3L PMBCL	€61.967	€8.114.921	€21.169.359	€31.754.038	5,7%	26,1%	68,2%
<b>Dabrafenib + trametinib</b>	Melanoom Stadium 3	€15.500	€2.657.824	€5.557.268	€6.040.509	NA	42,7%	57,3%
<b>Durvalumab</b>	NSCLC lokaal gevorderd	€35.752	€44.625.075	€51.257.792	€56.846.528	11,9%	43,8%	44,3%
<b>Venetoclax</b>	2L CLL - Vroeg recidief	€50.504	€700.000	€600.000	-€2.950.000	1,8%	46,2%	52,0%
<b>Venetoclax</b>	2L CLL - Fit	€50.504	€3.600.000	€11.350.000	€17.050.000	1,8%	46,2%	52,0%
<b>Venetoclax</b>	2L CLL - Niet Fit	€50.504	€4.500.000	€14.250.000	€21.400.000	1,8%	46,2%	52,0%
<b>Ipilimumab + nivolumab</b>	1L niercelcarcinoom	€60.397	€15.906.024	€27.505.972	€27.505.972	2,9%	28,0%	69,1%
<b>Olaparib</b>	Ovariumkanker BRCA+ (onderhoud)	€10.688	€4.628.910	€13.232.849	€8.915.726	37,3%	53,5%	9,2%
<b>Trastuzumab-emtansine</b>	Borstkanker	€196	€3.334.309	€8.666.212	€16.392.788	41,2%	34,7%	24,1%
<b>Polatuzumab vedotin</b>	RR DLBCL	€48.477	€4.035.636	€6.757.344	€10.081.813	39,2%	26,0%	34,8%
<b>Niraparib</b>	Ovariumcarcinoom (onderhoud)	€28.335	-€13.957.022	€15.479.943	€15.479.943	25,8%	64,0%	10,1%
<b>Osimertinib</b>	Longkanker	€14.884	€2.726.523	€8.652.166	€13.902.021	15,4%	36,2%	48,4%
<b>Venetoclax</b>	AML	€74.031	€3.566.120	€7.847.061	€8.877.806	17,7%	45,3%	37,0%

\* Op basis van de lijstprijs / # ontbreekt in het geval van een herbeoordeling

**Tabel 34: Toegelaten sluisgeneesmiddelen die na beoordeling niet kosteneffectief waren (n=13)**

Geneesmiddel	Indicatie	ICER*	Budgetimpact			Duur van de fase (%)		
			Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Voorbereiding <sup>#</sup>	Beoordeling	Onderhandeling
<b>Ibrutinib</b>	CLL 1L - Fit	€96.461	€837.615	€4.954.670	€8.649.974	NA	32,5%	67,5%
<b>Ibrutinib</b>	CLL 1L - Niet Fit	€172.362	€1.310.463	€7.739.112	€13.472.086	NA	32,5%	67,5%
<b>Pembrolizumab</b>	mNSCLC ≥ 2e lijn (PD-L1+ & TPS ≥ 1%)	€112.953	€10.250.000	€10.250.000	€10.250.000	0,6%	36,6%	62,8%
<b>Palbociclib</b>	HER-BC - 1L	€160.166	€23.986.311	€63.613.011	€111.235.148	5,7%	52,1%	42,3%
<b>Palbociclib</b>	HER-BC - 2L	€173.181	€2.029.536	€4.059.072	€6.765.120	5,7%	52,1%	42,3%
<b>Daratumumab (DRd)</b>	2L MM	€168.663	€11.828.175	€23.718.888	€44.974.486	12,2%	31,4%	56,4%
<b>Nusinersen</b>	SMA - Type 1	€502.289	€8.089.906	€9.101.144	€10.112.382	31,5%	27,6%	40,9%
<b>Nusinersen</b>	SMA - Type 2/3	€1.059.269	€29.325.908	€18.202.288	€19.971.955	31,5%	27,6%	40,9%
<b>Osimertinib</b>	1L longkanker - Eerste Indiening	€116.951	€8.074.298	€19.467.829	€27.844.854	4,4%	22,3%	73,3%
<b>Voretigene neparovec</b>	Visusverlies	€80.994	€4.881.515	€6.973.590	€7.670.949	29,1%	29,6%	41,4%
<b>Avelumab</b>	Niercelcarcinoom	€98.155	€21.480.765	€35.518.185	€35.518.185	5,9%	35,8%	58,4%
<b>Avelumab</b>	Urotheelcarcinoom/ blaaskanker	€112.705	€20.909.632	€20.909.632	€20.909.632	57,1%	19,7%	23,2%
<b>Tucatinib</b>	3L HER2+ mBCC/ borstkanker	€208.439	€3.002.767	€8.002.476	€14.002.322	26,6%	33,3%	40,0%

\* Op basis van de lijstprijs / # ontbreekt in het geval van een herbeoordeling



