



Zorginstituut Nederland

Prioritering van ziekte-specifieke patiëntenregistraties (D1 & D6)

Regie op Registers Dure Geneesmiddelen

Datum woensdag 24 juni 2020
Status Definitief

Colofon

Projectnaam	Regie op Registers Dure Geneesmiddelen
Versienummer	3.0
Projectleider	Anke ter Horst
Volgnummer	2020001693

Opdrachtgever	Ministerie van VWS
Contactpersoon	W. Goettsch +31 (0)6 511 340 99

Afdeling	Zorg I
Team	

Uitgebracht aan	Ministerie van VWS
-----------------	--------------------

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—9

1	Criteria voor prioritering van ziekte-specifieke patiëntenregistraties—11
1.1	Niet-inhoudelijke criteria—11
1.2	Inhoudelijke criteria—12
1.3	Voorstel tot prioritering—14
2	Reflectie op het gebruik van deze criteria bij het opzetten van ziekte-specifieke patiëntenregistraties—15
2.1	Oncologie—15
2.2	Multiple Sclerose (MS)—16
2.3	Niet-oncologische weesgeneesmiddelen—16
2.4	Conclusies—17
3	Proces voor prioritering van ziekte-specifieke patiëntenregistraties—18
3.1	Horizonscanning—18
3.2	Conclusie—19
4	Voorstel voor selectie van case-studies (D6)—20
4.1	Doel van de case-studies—20
4.2	Prioriteitscriteria voor het selecteren van case-studies—21
4.3	Proces selectie case-studies—23
5	Discussie en aanbevelingen—26

Samenvatting

De inzet van patiëntenregistraties voor pakketbeheer en gepast gebruik van dure geneesmiddelen zal in de komende jaren een grote vlucht nemen. Hoewel dit een gewenste ontwikkeling is, willen we wel zorgdragen voor een gestructureerd en geharmoniseerd proces van de ontwikkeling van deze patiëntenregistraties. Een wildgroei van verschillende systemen en processen kan leiden tot een wirwar van registraties waarvan de waarde en kwaliteit voor de buitenwereld onduidelijk is terwijl de registratielast zonder uniformering sterk kan toenemen.

Om die redenen heeft VWS het Zorginstituut (ZIN) gevraagd regie te nemen en die in het project Regie op Registers van Dure Geneesmiddelen (RORDGM) verder uit te werken. ZIN heeft bij de opzet van de uitvoeringstoets aangegeven dat het belangrijk is om te prioriteren welke patiëntenregistraties voor welke aandoeningen de prioriteit hebben om als eerste op te pakken. Deze prioritering heeft als doel om eerst patiëntenregistraties op te zetten/te continueren en/of aan te passen bij ziektebeelden waar veel onzekerheid is over de toegevoegde waarde van nieuwe dure geneesmiddelen. Aan de andere kant is het ook van belang dat we, zolang de data voor dergelijke patiëntenregistraties niet direct vanaf de bron kunnen worden geanalyseerd, mogelijke extra registratie van gegevens beperken tot alleen de meeste relevante ziektegebieden.

Samenvattend concluderen wij dat voor de prioritering van ziektebeelden waarvoor patiëntenregistraties dienen te worden opgezet, gecontinueerd en/of uitgebreid een vaste set van criteria dient te worden gebruikt. De horizonscan zou kunnen worden gebruikt om tijdig deze set criteria te leggen naast nieuwe dure geneesmiddelen die mogelijk op de markt komen en in het pakket worden opgenomen. Dat betekent wel dat de huidige horizonscan dient te worden uitgebreid met deze additionele informatie en dat ook voor deze nieuwe geneesmiddelen vroegtijdig moet worden geïnventariseerd in hoeverre er al een patiëntenregistratie bestaat. Tevens kunnen deze criteria ook worden gebruikt bij selectie van bestaande geneesmiddelen waarvoor we patiëntenregistraties willen inzetten om beoordeling van (kosten)effectiviteit en/of gepast gebruik te onderzoeken. Tenslotte adviseren wij dat voor keuze van de case-studies vergelijkbare selectiecriteria worden gebruikt.

In deze notitie beschrijven we in detail de selectiecriteria die bepalend moeten zijn voor de prioritering van ziektegebieden waarvoor we patiëntenregistraties voor de monitoring van dure geneesmiddelen belangrijk vinden. Wij hebben de selectiecriteria onderverdeeld in inhoudelijke criteria, die met name te maken hebben met de onzekerheid rond effectiviteit en veiligheid van dure geneesmiddelen en niet-inhoudelijke criteria die betrekking hebben op het type geneesmiddelen, de verwachte budgetimpact en het type markttoelating. We gebruiken die criteria om stapsgewijs te prioriteren waarbij we eerst relevante ziektegebieden willen selecteren die minimaal aan de volgende eisen voldoen:

- Ziektegebieden waarvoor nieuwe medisch-specialistische geneesmiddelen worden ontwikkeld;
- Deze middelen komen vanwege hun budgetimpact in de sluis of hebben een conditionele marktautorisatie (CMA) of toegelaten onder Exceptional Circumstances (EC);
- Binnen deze ziektegebieden worden continu en/of structureel nieuwe dure geneesmiddelen ontwikkeld;
- Er is veel onzekerheid over effectiviteit en veiligheid van deze middelen binnen deze ziektegebieden.

In een tweede stap kunnen we binnen deze eerste selectie specifiek prioriteren op:

- Ziektegebieden waar met name weesgeneesmiddelen en/of geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (bijv. genterapie) worden ontwikkeld;
- Ziektegebieden waar nieuwe geneesmiddelen op de markt komen waarbij er op het gebied van de *relatieve veiligheid, validiteit, uitkomsten, behandeling, relatieve effectiviteit en populatie* meerdere vragen zijn.
- Ziektes waar veel onduidelijkheid is over het effect van nieuwe behandelingen op de meest relevante patiënten-uitkomsten en kwaliteit van leven;
- Aandoeningen waar er veel onzekerheid is over de kosteneffectiviteit van nieuwe behandelingen.

Hoewel in de afgelopen jaren (2012-2019) ook patiëntenregistraties zijn opgezet om in specifieke ziektegebieden de effectiviteit, kosteneffectiviteit en gepast gebruik van (groepen) geneesmiddelen te volgen, bestaat een dergelijk gestructureerd proces om te bepalen in welke patiëntenregistraties we het eerste zouden moeten investeren nu nog niet. Een terugblik op de meest relevante opgezette patiëntenregistraties voor de oncologie, multiple sclerose en niet-oncologische weesgeneesmiddelen in deze periode laat wel zien dat de bovengenoemde criteria vaak de meest belangrijke argumenten waren om deze patiëntenregistraties op te zetten.

Cruciaal voor succes bij het opzetten, continueren en/of aanpassen van patiëntenregistratie is een tijdige start. In het verleden is vaak gebleken dat patiëntenregistraties pas werden opgezet op het moment dat geneesmiddelen op de markt kwamen of zelfs (voorwaardelijk) in het pakket werden opgenomen. Aangezien de voorbereiding om op een goede manier gegevens te verzamelen vaak veel tijd kost, waren er vaak al veel patiënten met deze nieuwe geneesmiddelen gestart voordat binnen een patiëntenregistratie op een goede manier data werden verzameld. Bovendien is het dan (bijna) onmogelijk om nog goede gegevens over onbehandelde patiënten (historische controles) te verzamelen. Daarom denken we dat vroege identificatie van de ziektegebieden, waarvoor mogelijk nieuwe geneesmiddelen beschikbaar komen en patiëntenregistraties relevant zijn, essentieel is. Naar ons idee kan de horizonscan, zoals het Zorginstituut nu uitvoert voor dure geneesmiddelen, een belangrijke rol kan spelen bij de vroegtijdige signalering van nieuwe geneesmiddelen waarvoor een patiëntenregistratie een belangrijke rol kunnen spelen. Dat kan vorm krijgen doordat we in de toekomst bij nieuwe geneesmiddelen in deze horizonscan al vroegtijdig vermelden of dat er een Nederlandse patiëntenregistratie beschikbaar is terwijl we tevens zo vroeg als mogelijk informatie over sommige van de inhoudelijke en niet-inhoudelijke criteria bij nieuwe geneesmiddelen in de horizonscan vermelden. Daarbij moeten we wel onderscheid maken tussen middelen die beschikbaar komen voor aandoeningen waar nog geen (goede) behandelingen zijn (first-in-class) en geneesmiddelen voor ziektebeelden waar al meer vergelijkbare middelen voor beschikbaar zijn (bijv. in de oncologie). Voor de laatste groep geneesmiddelen is de huidige horizonscan waarschijnlijk voldoende tijdig terwijl voor de eerste groep we in principe ook al data eerder de ontwikkeling (bijv. voor fase-III studies) van de geneesmiddelen beschikbaar willen hebben. Tenslotte denken we dat de internationale horizonscan (IHSI) mogelijk een extra bijdrage aan deze prioritering zou kunnen leveren.

Tenslotte beschrijven we in dit rapport hoe deze criteria, in een aangepaste vorm, ook kunnen worden gebruikt om voor de volgende fase van het Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen project vier case-studies te selecties waarin patiëntenregistraties verder worden ontwikkeld om als iteratief voorbeeld voor de toekomstige ontwikkeling van patiëntenregistraties voor dure geneesmiddelen te dienen. Hoewel dezelfde inhoudelijke- en niet-inhoudelijke criteria ook voor de case-

studies van belang zijn spelen ook andere argumenten in de selectie (knock-out) en gunning (prioritering) van case-studies een belangrijke rol. Naar ons idee moet een case-studie minimaal voldoen aan:

- Gaat om een ziekte- of aandoeningsspecifieke registratie;
- Binnen dit ziektebeeld moet tussen 2019 en 2021 minimaal 1 nieuw duur medisch-specialistisch geneesmiddel in het pakket worden opgenomen dat voldoet aan de sluiscriteria (budgetimpact) en/of een CMA/EC hebben en/of een weesgeneesmiddel zijn;
- Er moet de garantie zijn dat na minimaal 2 jaar na de start van de case-studie voldoende data van patiënten worden verzameld en dat er na maximaal 4 jaar voldoende gegevens zijn om een herbeoordeling van effectiviteit en/of kosteneffectiviteit of een beoordeling van gepast gebruik mogelijk te maken;
- Veldpartijen moeten betrokken zijn;
- Er moet bereidheid zijn om de patiëntenregistratie in te richten volgens een set afspraken van project RORDGM inzake informatiestandaarden (en FAIR-principes), uitgangspunten ICT-systemen en Analyse aan de bron.
- Er moet bereidheid zijn om tot een landelijk dekkende (gedecentraliseerde) patiëntenregistratie per aandoening te komen.

Prioritering binnen deze groep van geselecteerde case-studies kan dan plaats vinden op basis van een aantal aanvullende criteria:

- Case-studies die binnen de oncologie of een ziektegebied waar niet-oncologische weesgeneesmiddelen beschikbaar komen hebben een voorkeur;
- Ziektegebieden waar structureel veel nieuwe behandelingen op de markt komen met veel onzekerheid over effectiviteit en veiligheid hebben prioriteit;
- Bij voorkeur ziektegebieden waar op zijn minst vragen spelen over relatieve veiligheid, validiteit, uitkomsten (kwaliteit van leven), behandeling, relatieve effectiviteit en populatie van de nieuwe geneesmiddelen;
- Indien er sprake is, bij niet-oncologische weesgeneesmiddelen, van een internationale (Europese) samenwerking;
- Het verzamelen van de gegevens in de patiëntenregistratie vindt al zoveel mogelijk plaats via een automatische koppeling vanuit de primaire operationele bronnen.

Inleiding

Een belangrijk startpunt van het project Regie op Registers Dure Geneesmiddelen is de vaststelling welke ziekte-specifieke patiëntenregistraties nu en in de toekomst dienen te worden opgezet (of uitgebreid) om gegevens over effectiviteit, kosteneffectiviteit (inclusief budgetimpact) en gepast gebruik van dure geneesmiddelen te verzamelen.

Deze keuzes moeten we maken, omdat extra investeringen in patiëntenregistraties moeten opwegen tegen de baten van het verzamelen van deze gegevens. Zeker op de korte- en middellange termijn is het nog niet te verwachten dat deze gegevens automatisch als onderdeel van elektronische patiëntendossiers (EPDs) kunnen worden verzameld en vervolgens gebruikt worden voor toepassing in de dagelijkse patiëntenzorg en voor onderzoek. Er zullen dus voor het verzamelen van deze gegevens additionele werkzaamheden nodig zijn en daarom is prioritering essentieel. Indien op de lange termijn dergelijke ziekte-specifieke patiëntenregistraties kunnen worden opgezet op basis van de beschikbare gegevens in EPDs wordt prioritering minder belangrijk en kunnen dergelijke activiteiten steeds meer onderdeel gaan uitmaken van de dagelijkse praktijk. Dan wordt de behandeling met een (groep van) geneesmiddel(en) ook steeds minder vaak een startpunt voor het opzetten of de continuering van een ziekte-specifieke patiëntenregistratie. Deze patiëntenregistraties zullen dan ook routinematig, onafhankelijk van specifieke geneesmiddelen, worden ingezet voor allerlei doelen m.b.t. onderzoek, kwaliteit en patiëntenzorg.

In de uitvoeringstoets die het Zorginstituut naar VWS heeft gestuurd staan al een aantal redenen (of criteria) benoemd om tot monitoring van (nieuwe) dure geneesmiddelen in ziekte-specifieke patiëntenregistraties te komen. In dit discussiestuk werken we deze criteria verder uit zodat er meer duidelijkheid zal ontstaan hoe in de toekomst deze keuzes kunnen worden gemaakt. Daarbij zullen we ook helderheid moeten geven over *wanneer* deze keuzes moeten worden gemaakt om patiëntenregistraties op te zetten, in te richten en/of aan te passen voor nieuwe geneesmiddelen. Tijdigheid is zeer belangrijk; indien er pas actie wordt ondernomen als een geneesmiddel bijna op de markt komt, is dit waarschijnlijk al te laat omdat bijv. goede gegevens over de onbehandelde patiënten dan al niet meer voldoende verzameld kunnen worden.

Deze notitie start met een overzicht van de mogelijke criteria voor prioritering van patiëntenregistraties voor bepaalde ziektebeelden. Daarbij gebruiken we een aantal voorbeelden (uit het verleden) om vast te stellen in hoeverre de inzet van deze criteria heeft geholpen om bruikbare informatie voor pakketbeheer en gepast gebruik van dure geneesmiddelen te verzamelen. Vervolgens beschrijven wij hoe deze prioritering zal plaatsvinden waarbij de timing van prioritering wordt verhelderd en i.h.b. een rol van horizonscanning nader wordt toegelicht. In een extra hoofdstuk geven we een voorzet om dit advies en de bijbehorende criteria te gebruiken om te komen tot de selectie van vier case-studies die gebruikt kunnen worden om de verschillende methoden, tools en producten van het regie op registers dure geneesmiddelenproject te testen en verder te ontwikkelen.

1 Criteria voor prioritering van ziekte-specifieke patiëntenregistraties

Een startpunt voor de prioritering van ziekte-specifieke patiëntenregistraties is het vaststellen van de meest belangrijke redenen waarom wij met ziekte-specifieke patiëntenregistraties aan de slag willen gaan. In dit rapport hebben wij deze redenen verder uitgewerkt in specifieke criteria die een rol gaan spelen in de prioritering. De aard van deze criteria kan verschillen; er zijn criteria die betrekking hebben op inhoudelijke vragen met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid, kosteneffectiviteit en gepast gebruik van dure geneesmiddelen. Andere criteria kunnen een minder inhoudelijk karakter hebben en betrekking hebben op het proces waarop deze geneesmiddelen beschikbaar komen. In dit hoofdstuk hebben we voor de beschrijving van de relevante criteria eerst een onderscheid gemaakt in inhoudelijke en niet-inhoudelijke criteria en vervolgens samengevoegd in een voorstel voor prioritering.

1.1 Niet-inhoudelijke criteria

Niet-inhoudelijke criteria kunnen gerelateerd zijn aan het proces van beoordelen en vergoeden van geneesmiddelen, maar kunnen ook van meer algemene aard zijn. De belangrijkste niet-inhoudelijke criteria zijn:

- Locatie van toepassing van geneesmiddelen. Geneesmiddelen kunnen *intramuraal* worden toegepast als onderdeel van een behandeling in het ziekenhuis. Deze geneesmiddelen maken ook deel uit van de specialistische zorg en worden vergoed via het ziekenhuisbudget. Daarnaast kunnen geneesmiddelen ook *extramuraal* rechtstreeks aan een verzekerde worden geleverd (door een openbaar apotheker, een apotheekhoudend huisarts of een poliklinisch apotheker). Extramurale geneesmiddelen (niet vallend onder de medisch specialistische zorg) komen voor vergoeding in aanmerking zodra het middel is opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De meeste dure geneesmiddelen vallen op dit moment dus onder de medisch specialistische zorg. Om die reden kiezen we ervoor om binnen dit project geneesmiddelen vallend onder de **medisch specialistische zorg** te prioriteren. Daarbij dient te worden opgemerkt dat sommige van deze specialistische geneesmiddelen zoals de meeste geneesmiddelen voor de behandeling van multiple sclerose (MS) en een aantal niet-oncologische weesgeneesmiddelen (nog) niet zijn overgeheveld naar het ziekenhuisbudget en formeel deel uit maken van de extramurale zorg.
- Opname in de sluis van het geneesmiddel (budgetimpact). Medische specialistische geneesmiddelen kunnen na markttoegang in de sluis worden geplaatst op basis van geschatte budgetimpact (>€40 miljoen per jaar of >€10 miljoen per jaar en >€50.000 per patiënt per jaar). Vervolgens moet het Zorginstituut op basis van een beoordeling VWS adviseren of een dergelijk geneesmiddel al dan niet in het pakket moet worden opgenomen. Een advies voor pakketopname kan worden vergezeld door een aanwijzing om additionele gegevens over dit geneesmiddel in de praktijk te verzamelen.
- Marktstatus van het geneesmiddel. Sommige producten komen op de markt met een *conditionele marktautorisatie (CMA)* of *Under Exceptional Circumstances (EC)*. Het gaat hierbij meestal om dure geneesmiddelen, vaak ook voor (hele) kleine patiëntenpopulaties, waarbij de European Medicines Agency (EMA) ook nog onzekerheden heeft vastgesteld m.b.t. de effectiviteit en/of veiligheid van deze geneesmiddelen. Voor de CMA-producten hebben fabrikanten van deze geneesmiddelen dan ook een verplichting om additionele informatie te

verzamelen en EMA beslist vervolgens op basis van deze additionele informatie of dit product een reguliere marktautorisatie krijgt. Gelijktijdig is er ook een behoefte vanuit pakketbeheer om het gebruik van CMA/EC-producten in de toekomst te vervolgen in ziekte-specifieke patiëntenregistraties. Deze behoefte zal worden versterkt door de ontwikkeling dat sommige van deze geneesmiddelen onderdeel gaan uitmaken van de nieuwe regeling voorwaardelijke toelating geneesmiddelen (1). Daarbij dient wel te worden opgemerkt dat een aantal van deze geneesmiddelen met een CMA/EC niet in de sluis zal komen omdat de budgetimpact, meestal door het aantal kleine patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling, beperkt zal zijn. Tenslotte zijn er ook nog producten waaraan EMA een PRIME (priority medicines) status toebedeeld. Deze producten, waarvan de claim is dat ze significant de kwaliteit van leven van patiënten verbeteren, gaan in een versneld beoordelingstraject waarbij de EMA ook extra ondersteuning geeft door bijvoorbeeld gedurende het ontwikkelingstraject gefocust wetenschappelijk advies te geven.

- **Type product.** Extra aandacht gaat uit naar producten met weesgeneesmiddelenstatus (geneesmiddelen voor zeldzame ziekten: < 5 per 10.000), waarvoor vaak beperkte gegevens bij marktautorisatie beschikbaar zijn. Een specifieke categorie van de wezen zijn de *ultraweesgeneesmiddelen* (< 1 per 50.000). Daarnaast is er ook een andere groep van producten; de zogenaamde Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). Dit is een groep van vaak extreem dure, innovatieve, producten voor somatische celtherapie, gentherapie en weefselmanipulatie. Ook voor deze producten zijn er vaak beperkte gegevens beschikbaar bij marktautorisatie met de bijbehorende onzekerheid over de effectiviteit (met name op langere termijn) en de veiligheid. Een groot gedeelte van de geautoriseerde ATMPs heeft een weesgeneesmiddelenstatus en/of een CMA/EC (overlap met de vorige categorie).

1.2

Inhoudelijke criteria

Inhoudelijk criteria hebben betrekking op vragen over de effectiviteit en veiligheid, kosteneffectiviteit en gepast gebruik van (nieuwe) dure geneesmiddelen. Deze vragen zijn vaak de kern van het onderzoek dat wordt gedaan in deze patiëntenregistraties en zijn daarom van groot belang om te bepalen of nieuwe geneesmiddelen moeten worden vervolgd in de dagelijkse praktijk met ziekte-specifieke patiëntenregistraties. De meeste belangrijke inhoudelijke criteria zijn:

- **Onzekerheid over de relatieve effectiviteit en veiligheid van het geneesmiddel.** Steeds vaker komen nieuwe geneesmiddelen op de markt terwijl er nog onzekerheid is over de relatieve effectiviteit en veiligheid van het geneesmiddel in vergelijking met de gangbare behandeling. Voorbeelden van die onzekerheid zijn:
 - *Veiligheid.* Weten we wel genoeg over de (langetermijns)veiligheid, ook in vergelijking tot de gangbare behandeling? Vaak zijn de klinische studies klein waardoor we weinig over zeldzame ernstige bijwerkingen weten en is het onduidelijk in hoeverre de bijwerkingen die gevonden gerelateerd zijn aan de ziekte en/of behandeling.
 - *Validiteit (van de klinische studie).* De klinische studies waarop markttoelating is gebaseerd laten, met betrekking tot de bepaling van de farmacotherapeutische waarde, sommige vragen onbeantwoord. Is er bijvoorbeeld sprake van relevante vertekening zoals selectiebias, detectiebias, reporting bias en andere vormen van vertekening?
 - *Populatie (Patient (P)).* Reageren alle patiënten even goed (of slecht) op deze behandeling? De populatie waarvoor markttoegang wordt verleend, is niet altijd gelijk aan de populatie waarvoor de klinische studies zijn opgezet. Daarnaast kunnen er vaak andere factoren zijn waardoor bepaalde patiënten

beter of slechter op nieuwe geneesmiddel reageren. Dat kan te maken hebben met de leeftijd en conditie van de patiënt, de ziekte- en behandelgeschiedenis van de patiënt en genetische kenmerken. Hierbij kunnen we ook denken aan de ontwikkeling van *tumor-agnostische oncolytica* die op basis van (een) biomarker(s) en niet het type kanker worden ontwikkeld; hoe weten we dat deze middelen bij patiënten met verschillende typen kanker goed werken?

- *Behandeling (Intervention) (I)*). Hoe werkt de nieuwe behandeling in combinatie met andere behandelingen? Weten we precies welke dosis en duur het beste effect geeft?
- *(Vergelijkende) effectiviteit (Comparator (C))*. Hoe verhoudt de effectiviteit van het nieuwe geneesmiddel zich tot de reeds in gebruik zijnde geneesmiddelen? Vaak worden voor de markttoelating deze geneesmiddelen in een studie maar met één andere behandeling (of zelfs met placebo) vergeleken.
- *Uitkomsten (Outcomes (O))*. Zijn de eindpunten gemeten in de klinische studies, die de basis zijn voor markttoelating, ook relevant voor de patiënten in de praktijk? Zijn de resultaten uit de klinische studies ook vertaalbaar naar de lange termijn? Klinische studies zijn meestal relatief kort van duur terwijl we meestal (ook) willen weten wat voor effecten een geneesmiddel op lange termijn heeft.
- Onduidelijkheid over de *kosteneffectiviteit* van de nieuwe behandeling. Hoewel onzekerheid over de effectiviteit zich direct vertaalt naar onzekerheid in de kosteneffectiviteit zijn er ook allerlei onzekerheden aan de kostenkant die grote invloed kunnen hebben op de schatting en de onzekerheid van de kosteneffectiviteit. Binnen de gezondheidseconomie zijn er methoden ontwikkeld om deze onzekerheid zoveel als mogelijk te kwantificeren en op basis daarvan te bepalen in hoeverre additioneel onderzoek zinvol en efficiënt is. De meest gebruikte methode is de Value of Information analyse (VOI) die ook beschreven in de meest recente update van de Nederlandse Gezondheidseconomische richtlijnen zoals zijn vastgesteld door het Zorginstituut in 2016 (2).
- Tenslotte kunnen er ook vragen ontstaan over *gepast gebruik* die verder gaan dan de vaststelling van de effectiviteit van één enkel nieuw geneesmiddel. Voor de behandeling van een bepaalde ziekte zijn meestal meerdere behandelingen beschikbaar en de plaats en volgorde van de verschillende behandelingen kan een groot effect hebben op het uiteindelijk totale effect op patiënten. Deze groepsgewijze evaluatie van het gebruik van geneesmiddelen wordt steeds prominenter in vergelijking met een individuele beoordeling van nieuwe geneesmiddelen. Bij deze groepsgewijze evaluaties komen wel vaak eerder genoemde criteria aan de orde zoals vergelijkende *veiligheid* en *effectiviteit*, *behandeling* (volgorde, combinaties) en *populatie*. Er zijn ook ziektebeelden waar in de afgelopen jaren veel dure geneesmiddelen zijn ontwikkeld zoals in de oncologie dan specifiek ook bepaalde typen van kanker (bijvoorbeeld multiple myeloom, longkanker, colorectale kanker). Daarnaast zijn de buiten de oncologie ziektebeelden waar in korte tijd meerdere nieuwe geneesmiddelen zijn ontwikkeld zoals bij spinal muscular atrofie (SMA). Bij een keuze voor de ontwikkeling van een nieuwe patiëntenregistratie of continuering/uitbreiding van een bestaande patiëntenregistratie hebben ziektebeelden waar veel ontwikkeling is in termen van nieuwe behandelingen een voorkeur t.o.v. ziektebeelden waar slechts (een) enkele nieuwe behandeling(en) wordt ontwikkeld.

Een suggestie is om bij de toetsing op de relevantie van deze inhoudelijke criteria gebruik te maken van al bestaande methoden om onzekerheden systematisch te identificeren. Een relevante methode lijkt hiervoor de TRUST (Transparent Uncertainty ASsessment) Tool(3). Deze tool is ontwikkeld om systematisch

onzekerheden identificeren, te evalueren en rapporteren in beslismodellen met name voor kosteneffectiviteit. Hoewel deze Tool in eerste instantie gericht is op onzekerheid in kosteneffectiviteitsanalyses kan deze zeker ook gebruikt worden om onzekerheid rond effectiviteit te identificeren. Een voorbeeld is onzekerheid rond relatieve effectiviteit waarbij single-arm trials worden vergeleken met historische controles. Wel zijn voor het gebruik van deze tool gegevens uit de studies nodig om onzekerheid vast te stellen. Dit betekent dat deze tool mogelijk minder kan worden ingezet is bij de heel vroege identificatie van nieuwe interessante (klassen) geneesmiddelen in ziektegebieden waar nog nauwelijks behandelingen beschikbaar zijn.

1.3 Voorstel tot prioritering

Het uiteindelijke doel is om verschillende criteria te wegen en tot een afweging te komen die goede indicatie geeft over het belang om voor een bepaald ziektebeeld een patiëntenregistratie op te zetten, te continueren en/of uit te breiden. Daarbij is het van belang om te bepalen of bepaalde criteria tot knock-out kunnen leiden en hoeverre andere criteria additief zijn. Ook zijn criteria meestal niet exclusief. Bijvoorbeeld in de inhoudelijke categorie kunnen criteria overlappen, bijv. als er veel onzekerheid is over de relatieve effectiviteit van een geneesmiddel zal er ook veel onzekerheid zijn over de kosteneffectiviteit. Maar ook inhoudelijke en niet-inhoudelijke criteria zijn niet exclusief. Voordat een geneesmiddel definitief in de sluis (4) wordt geplaatst (na registratie van een geneesmiddel voor een specifieke indicatie door de EMA) kan een geneesmiddel al als kandidaat voor de pakketsluis worden aangemerkt. De redenen om een geneesmiddel als kandidaat aan te merken, kunnen naast budgetimpact, ook betrekking hebben op de onzekerheid over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dat geneesmiddel. Dat betekent dat bij een prioritering op basis van deze criteria goed moet worden bepaald in hoeverre er geen dubbeltelling optreedt als er meerdere criteria voor de selectie worden gebruikt.

Wij stellen voor om in eerste instantie investeringen in patiëntenregistraties stapsgewijs te prioriteren. In een eerste stap selecteren we relevante ziektegebieden die minimaal aan een aantal criteria moeten voldoen:

- Het gaat om ziektegebieden waar nieuwe medisch-specialistische geneesmiddelen worden ontwikkeld. Dit is een knock-out criterium;
- Daarbij gaat het om ziektegebieden waarvoor geneesmiddelen worden ontwikkeld waarvan we verwachten dat die vanwege budgetimpact in de sluis zullen komen en/of een verwachte CMA/EC zullen krijgen.
- Ziektegebieden waar continu en/of structureel nieuwe behandelingen worden ontwikkeld.
- Het gaat om ziektes waarvan we aannemen dat nieuwe behandelingen op de markt komen met veel onzekerheid over effectiviteit en veiligheid.

In een tweede stap kunnen we binnen deze eerste selectie specifiek prioriteren op:

- Ziektegebieden waar nieuwe geneesmiddelen met een weesgeneesmiddelstatus en/of ATMPs worden ontwikkeld.
- Ziektegebieden waar nieuwe geneesmiddelen op de markt komen waarbij er op het gebied van de subcriteria *relatieve veiligheid, validiteit, uitkomsten, behandeling, relatieve effectiviteit en populatie* meerdere vragen zijn.
- Ziektes waar veel onduidelijkheid is over het effect van nieuwe behandelingen op de meest relevante patiënten uitkomsten en kwaliteit van leven;
- Aandoeningen waar er veel onzekerheid is over de kosteneffectiviteit van nieuwe behandelingen.

2 Reflectie op het gebruik van deze criteria bij het opzetten van ziekte-specifieke patiëntenregistraties

Na de beëindiging van de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (2006-2012) waar in principe voor alle dure, intramurale, geneesmiddelen additionele praktijkgegevens moesten worden verzameld, zijn er in de periode van 2012 tot aan nu op meer op ad-hoc basis additionele gegevens in de dagelijkse klinische praktijk verzameld die ook gebruikt zijn voor pakketadviezen en rapporten over gepast gebruik.

In deze notitie proberen we een compleet overzicht te geven van (recent) gepubliceerde beoordelingen en rapporten van het Zorginstituut waarbij klinische praktijkgegevens een rol hebben gespeeld en analyseren we welke factoren (*intramuraal, budgetimpact (sluis), CMA, wees, ATMP, veel producten, veiligheid, validiteit, uitkomsten, behandeling, effectiviteit, populatie, kosteneffectiviteit, gepast gebruik,*) een belangrijke rol spelen (of speelden) om tot de opzet of het gebruik van een ziekte-specifieke patiëntenregistratie te komen (zie ook de bijlage voor een overzicht van registers die gebruikt zijn of zullen worden ten behoeve van pakketbeheer).

2.1 Oncologie

Voor de behandeling van verschillende vormen van kanker zijn de afgelopen jaren ziekte-specifieke patiëntenregistraties opgezet. Daarnaast zijn ook voor een aantal specifieke geneesmiddelen meer ad-hoc patiëntenregistraties opgezet.

- Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR). Naar aanleiding van beoordelingen voor een groot aantal nieuwe middelen voor behandeling voor gevorderde/gemetastaseerde melanomen is in 2014 een grote nationale ziekte-specifieke patiëntenregistratie (DMTR) opgezet (5). Hoewel een aantal van deze middelen initieel als onderdeel van de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen is beoordeeld is de monitoring van deze geneesmiddelen in de praktijk ook na de beëindiging van de Beleidsregel voortgezet. Het gaat om een ziektegebied waar veel nieuwe behandelingen zijn en worden ontwikkeld en de meeste van deze nieuwe producten zijn ook in de sluis gekomen. Analyse van de initiële pakketbeoordelingen liet zien dat er vele onzekerheden waren m.b.t. de behandeling met deze middelen. Daarbij ging het o.a. over de langetermijnoverleving (*effectiviteit*), de specifieke subgroepen (*populaties*) die aanmerking kwamen voor specifieke (combinaties) van middelen (*behandeling*) en volgorde van middelen en de effecten op de kwaliteit van leven (*uitkomsten*). Daarnaast was er ook veel onzekerheid over de reële kosten van behandeling en daarbij behorende *kosteneffectiviteit* en *budgetimpact* van deze nieuwe geneesmiddelen (bijvoorbeeld beoordeling ipilimumab (6)). Recent is er een aantal artikelen gepubliceerd op basis van deze patiëntenregistratie (7, 8) en het Zorginstituut zal binnenkort een advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van deze middelen in de praktijk.
- Behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) met CAR-T (tisagenlecleucel, Kymriah®)(*wees* en *ATMP*) (9). Ondanks een positief pakketadvies van ZIN (onder de voorwaarde van een prijsonderhandeling) was er veel onzekerheid over de grootte van het effect van deze behandeling op de duur van de overleving (*effectiviteit*) en over de *veiligheid*. Daarnaast was er ook veel onzekerheid over de *kosteneffectiviteit* van de behandeling ook omdat er bij sommige patiënten (*populaties*) deze behandeling een tweede keer kan worden gegeven of dat na deze behandeling alsnog een allogene SCT wordt uitgevoerd.

Om die reden is er eerst een studie met Amerikaanse praktijkdata uitgevoerd waar de effectiviteit voor CAR-T in de praktijk is onderzocht (10). Deze data lieten zien dat de meeste ALL-patiënten die met CAR-T behandeld werden uiteindelijk weer in remissie komen. Hoewel publicatie van de resultaten te laat was om in het pakketadvies over Kymriah op te nemen, was deze studie de aanleiding om te starten met een tweede studie bij de 'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) patient registry (11) naar de effectiviteit van CAR-T bij diffuus grootcellig B-celmyeloom (DLBCL). Deze studie is op dit moment in een opstartfase.

- In het kader van het Zinnige Zorg verbeteringsprogramma Zinnig gebruik van geneesmiddelen bij patiënten met castratie refractair prostaatcarcinoom (CRPC) (12) is gebruik gemaakt van de CAPRI-studie (13). Dit is een retrospectief observationeel onderzoek waarin gedurende een afgebakende periode gegevens zijn verzameld van CRPC-patiënten. Bij dit verbeteringsprogramma kwamen vooral zaken aan bod die betrekking hadden op *gepast gebruik* zoals gepaste indicatiestelling (worden deze middelen ingezet volgens het label) en minder inzet van actieve behandelingen in de laatste levensfase.

2.2 Multiple Sclerose (MS)

Voor de behandeling van verschillende vormen van MS zijn in de afgelopen jaren een groot aantal nieuwe geneesmiddelen op de markt gekomen. Daarbij zijn er vragen over de grote kostentoeenames waarbij de stijging van kosten en aantal gebruikers groter is dan de stijging van het aantal patiënten met MS (*budgetimpact*). Tevens wisselen patiënten regelmatig tussen de verschillende MS-geneesmiddelen (*behandeling*) en een mogelijke vraag is in hoeverre de patiënten na een 1^e-lijns behandeling wisselen naar een andere 1^e-lijns behandeling of naar een 2^e-lijns behandeling en hoe dat de effectiviteit van behandeling beïnvloedt (*gepast gebruik*) (1). Daarnaast zijn er specifieke vragen over bepaalde MS-geneesmiddelen zoals fampiridine (Fampyra®, zie onder) en is de beroepsgroep ook bezig om een ziekte-specifieke patiëntenregistratie op te zetten.

- Fampiridine (Fampyra®). Fampiridine is een geneesmiddel dat na conditionele marktautorisatie (CMA) in 2012 door het Zorginstituut negatief werd beoordeeld omdat er in de gehele populatie geen klinisch relevant effect op loopvermogen werd gevonden (14). Daarbij was er ook geen vergelijking mogelijk met de gangbare behandeling (fysiotherapie) in Nederland. N.a.v. deze beoordeling kreeg dit extramurale product een voorwaardelijke vergoeding waarbij o.a. in een patiëntenregistratie werd gekeken naar de effecten in de gehele populatie (*effectiviteit*) en in het bijzonder in een respondergroep (*populatie*) op het loopvermogen (*uitkomsten*). Bij herbeoordeling in 2018 kwam het Zorginstituut opnieuw met een negatieve beoordeling waarin werd aangegeven dat het effect in de gehele populatie van het geneesmiddel op loopvermogen maar ook in de respondergroep beperkt was en er onduidelijkheid was over de klinische relevantie. Gegevens verzameld in de Nederlandse patiëntenregistratie leidden tot onvoldoende aanwijzingen dat fampiridine significant en substantieel beter was dan de vergelijkende behandeling (fysiotherapie). Uiteindelijk is in 2019 door het Zorginstituut een positief advies afgegeven waar de behandeling met fampiridine werd beperkt tot een specifieke subgroep patiënten en daarbij duidelijke start- en stopcriteria werden vastgesteld (15).

2.3 Niet-oncologische weesgeneesmiddelen

Sinds een aantal jaren verzorgt het Zorginstituut een weesgeneesmiddelmonitor die rapporteert over de ontwikkeling in het gebruik van niet-oncologische weesgeneesmiddelen. Jaarlijks wordt ook ingegaan op een aantal ziekte-specifieke

registraties waar gegevens worden verzameld over het gebruik en de effectiviteit van een aantal weesgeneesmiddelen.

- Eculizumab voor aHUS. Hoewel het Zorginstituut in eerste instantie een negatief oordeel gaf over de kosteneffectiviteit van dit middel (16) werd in overleg met behandelaren, patiënten en zorgverzekeraars een weesgeneesmiddelenarrangement (17) opgesteld waarbij een voorwaarde voor behandeling opname in een patiëntenregistratie was. De onzekerheden die in deze patiëntenregistratie (i.c.m. een indicatiecommissie) zouden moeten worden geadresseerd zijn of de juiste patiënten (*populatie*) worden behandeld; dat er start- en stopcriteria worden ontwikkeld maar ook de gepersonaliseerde dosering (*behandeling*), en inzicht wordt gekregen over de *effectiviteit* en *kosteneffectiviteit* in de praktijk.
- Pirfenidon en nintedanib voor idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Naar aanleiding van pakketadvies over pirfenidon (11) en nintedanib (18) adviseerde ZIN aan VWS om afspraken te maken over de prijs en *gepast gebruik*. Reden voor een patiëntenregistratie waren de onzekerheid over de beperkte *effectiviteit*, aanzienlijke bijwerkingen (*veiligheid*), de juiste patiënten (*populatie*) en start- en stopcriteria (*behandeling*) maar ook over de verhouding tussen kosten en opbrengsten (*kosteneffectiviteit*). Hoewel de beroepsgroep (longartsen) deze patiëntenregistratie zou willen continueren blijkt uit recent overleg tussen de longartsen, de betrokken farmaceutische bedrijven en het Zorginstituut dat voortgang van deze patiëntenregistratie onzeker is.

2.4

Conclusies

Analyse van deze specifieke voorbeelden in ziekte-specifieke registraties laat zien dat al deze ziektegebieden voldoen aan de eerste stap van ons voorstel voor prioritering. Met deze patiëntenregistraties worden medisch-specialistische geneesmiddelen geëvalueerd met een hoge budgetimpact en/of CMA-status. Daarbij gaat het om ziektebeelden waar veel nieuwe behandelingen worden ontwikkeld en waar met name veel onzekerheid is over effectiviteit (meerdere sub-criteria). Ook komen bij de meeste voorbeelden additionele criteria zoals wees/ATMP, vragen over patiënten uitkomsten/kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit aan de orde.

Het doel van dit hoofdstuk is niet om in algemene zin de ervaringen met deze patiëntenregistraties en gebruik van de gegevens uit deze registraties voor pakketbeheer samen te vatten. Er zijn wel aanwijzingen dat ondanks de duidelijke vaststelling van de elementen die belangrijk zijn voor de gegevensverzamelingen de noodzakelijke gegevens vaak niet, onvolledig of van onvoldoende kwaliteit worden verzameld. Dit is in overeenstemming met eerdere ervaringen rond de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (19, 20). Daarom is een duidelijke vaststelling van alle vragen die we willen beantwoorden (studie-opzet) met deze ziekte-specifieke registraties voorafgaand aan het onderzoek essentieel waarbij we ook al zoveel mogelijk de verwachte antwoorden uitwerken.

3 Proces voor prioritering van ziekte-specifieke patiëntenregistraties

In de inleiding is al kort aangegeven dat het proces om tijdig te komen tot prioritering van ziekte-specifieke registraties aandacht behoeft. Zeker in het geval dat er nieuwe patiëntenregistraties moeten worden opgezet bij aandoeningen waar nog geen registraties zijn, is een vroege signalering essentieel. Zo is het van belang om bij aandoeningen waar nog geen goede behandelingen zijn (met name bij weesziekten) gegevens te verzamelen bij patiënten over het natuurlijk verloop van de ziekte. Dan kan op het moment dat een nieuw geneesmiddel beschikbaar komt en vaak de meeste patiënten op dat geneesmiddel worden gezet nog een betrouwbare retrospectieve analyse worden gedaan waar behandelde en onbehandelde patiënten kunnen worden vergeleken. Daarnaast kost het opzetten van een goede, bij voorkeur landelijk dekkende, patiëntenregistratie veel tijd. Het includeren van voldoende patiënten en verzamelen van gegevens met voldoende follow-up kost enkele jaren. Maar ook de procesmatige kant van de organisatie van een nieuwe patiëntenregistratie kost vaak meer dan een jaar (organiseren van ziekenhuizen, betrekken van patiënten en hun behandelaren etc). In het geval van geneesmiddelen voor ziektegebieden waar al patiëntenregistraties bestaan, hoeft een signalering minder vroeg te plaatsvinden. Maar ook voor deze geneesmiddelen zal er al enige tijd voor marktautorisatie informatie beschikbaar moeten zijn om te bepalen of dit nieuwe geneesmiddel een prioriteit heeft om actief te volgen in een bestaande registratie; welke studieopzet nodig is en of er nog additionele gegevens moeten worden verzameld.

3.1 Horizonscanning

Vroege signalering van ontwikkelingen op het gebied van nieuwe geneesmiddelen gebeurt nu al structureel als onderdeel van de Horizonscan (21). De Horizonscan registreert nieuwe producten in ontwikkeling waarbij het meestal tot maximaal 2 jaar voor de verwachte marktautorisatie al gegevens kan rapporteren. Daarbij gaat het dan over producten waarvoor vaak een belangrijke fase-III (of sommige gevallen fase-II) is opgestart. Meer dan 2 jaar vooruitzien is op dit moment meestal niet mogelijk omdat de informatie over nieuwe geneesmiddelen dan vaak nog niet publiekelijk beschikbaar is of dat er te veel onduidelijkheid is over de relevantie van bepaalde ontwikkelingen. Bovendien zijn er ook geneesmiddelen die versneld op de markt worden toegelaten waardoor het nog moeilijker wordt om tijdig de relevante informatie te verzamelen.

Een optie is dat nieuwe geneesmiddelen in de horizonscan ook getoetst worden op de criteria, zoals beschreven in hoofdstuk 1, zodat tijdig kan worden bepaald of er actie moeten worden ondernomen ten aanzien van het initiëren van nieuwe of het aanpassen van reeds bestaande ziekte-specifieke patiëntenregistraties. Daarvoor zijn dan wel adaptaties in de horizonscan noodzakelijk zoals het opnemen van informatie over of er al ziekte-specifieke patiëntenregistraties bestaan voor deze nieuwe geneesmiddelen. Zo zijn voor de weesziekten al overzichten van bestaande patiëntenregistraties beschikbaar¹ en deze overzichten zouden kunnen worden gelinkt aan deze nieuwe geneesmiddelen. Daarnaast zouden ook de betrokken inhoudelijke experts bij de horizonscan nieuwe geneesmiddelen kunnen gaan toetsen aan de criteria voor prioritering. Daarbij zal het Zorginstituut in samenwerking met de betrokken inhoudelijke experts moeten bepalen in hoeverre

¹ Mondelinge communicatie Mariette Driessens, Beleidsmedewerker VSOP

het nodig zal zijn om additionele expertise in te zetten zodat die toetsing voor alle relevante nieuwe geneesmiddelen kan worden uitgevoerd. Wel dient te worden opgemerkt dat informatie over niet-inhoudelijke criteria zoals budgetimpact en status geneesmiddel (weesgeneesmiddel, PRIME-product, etc.) waarschijnlijk eerder in een horizonscan kan worden opgenomen dan informatie over inhoudelijke criteria omdat gegevens over onzekerheid bijv. effectiviteit niet beschikbaar zijn zonder gedetailleerd inzicht in de relevante lopende klinische studies.

Tenslotte zijn er bij de verdere ontwikkeling van dit proces nog twee elementen die extra aandacht behoeven. Ten eerste is er de vraag in hoeverre de horizonscan nu voldoende tijdig is om informatie te verzamelen over vroege ontwikkelingen in (wees)ziektegebieden waar nog geen behandelingen en/of patiëntenregistraties bestaan. Een voorbeeld is metachromatische leukodystrofie waar op dit moment verschillende behandelingen (zowel enzym als genterapie) worden ontwikkeld. De genterapie (OTL-200) ligt nu al bij EMA en (versnelde) registratie wordt verwacht juli 2020 (22). Een eerste verslag van deze ontwikkeling werd 10 december 2019 in de horizonscan gepubliceerd. Er is nog geen (Europese) patiëntenregistratie en het opstarten van een dergelijke patiëntenregistratie is gewenst maar de vraag in hoeverre deze patiëntenregistratie voldoende tijdig zal zijn om ook onbehandelde patiënten (natuurlijk verloop) te volgen. In de toekomst zouden we dus eerder dergelijke informatie willen verzamelen over dergelijke ontwikkelingen zodat deze (Europese) patiëntenregistraties tijdig kunnen starten. Tevens laat dit voorbeeld het belang van Europese samenwerking zien; voor dergelijke zeldzame ziekten (1-2 nieuwe patiënten met metachromatische leukodystrofie geschat in NL) heeft een patiëntenregistratie alleen zin in Europees verband. Om op Europees verband dergelijke ontwikkelingen eerder te signaleren en samenwerking op te starten kan horizonsscanning op een Europees niveau mogelijk een bijdrage leveren. De ontwikkeling van de International Horizon Scanning Initiative (23) kan hieraan mogelijk in de toekomst een bijdrage leveren. Daarnaast zullen we ook moeten onderzoeken in hoeverre additionele informatie over de pijnlij van de farmaceutische industrie eerder kan worden verzameld, bijvoorbeeld door in overleg met individuele fabrikanten te treden.

3.2 Conclusie

Vroege identificatie van de ziektegebieden waarvoor mogelijk nieuwe geneesmiddelen beschikbaar komen en patiëntenregistraties relevant zijn, is essentieel. Daarbij moet onderscheid worden gemaakt tussen middelen die beschikbaar komen voor aandoeningen waar nog geen (goede) behandelingen zijn (first-in-class) en geneesmiddelen voor ziektebeelden waar al meer vergelijkbare middelen voor beschikbaar zijn (bijv. in de oncologie). Voor de laatste groep is de huidige horizonscan waarschijnlijk voldoende tijdig terwijl voor de eerste groep we in principe ook al data eerder de ontwikkeling (bijv. voor fase-III studies) van de geneesmiddelen beschikbaar willen hebben. Wij stellen voor dat als onderdeel van Regie op Registers dure geneesmiddelen in overleg wordt gegaan met de horizonscan (en misschien in de toekomst met de internationale variant (IHSI)) om te onderzoeken in hoeverre informatie over beschikbare patiëntenregistraties maar ook de criteria zoals benoemd in hoofdstuk 1 is toe te voegen aan de horizonscan.

4 Voorstel voor selectie van case-studies (D6)

Het project Regie op Registers voor dure geneesmiddelen is stapsgewijs opgezet waarbij in de eerste fase, de definitiefase, vooral aandacht is voor het opzetten van kaders die de verdere ontwikkeling van dit project mogelijk maken. In de projectaanpak, beschreven in de uitvoeringstoets (24), is beschreven dat deze kaders getest dienen te worden in pilots ofwel case-studies. Om deze case-studies te selecteren stellen wij voor om de criteria uit hoofdstuk 1, de criteria zoals benoemd in de uitvoeringstoets, en mogelijke additionele criteria verder uit te werken zodat deze ook gebruikt kunnen worden voor de selectie van de case-studies. Daarbij gaan we uit van vier case-studies omdat dit de mogelijkheid geeft om verschillende typen aandoeningen maar ook typen patiëntenregistraties in meer detail te bestuderen en te ontwikkelen.

4.1 Doel van de case-studies

Het doel van de case-studies is om de ontwikkeling van ziekte- of aandoeningsspecifieke patiëntenregistraties ten behoeve van pakketbeheer van dure geneesmiddelen te faciliteren. Centraal zal staan in de uitvoering van de case-studies het testen en verder ontwerpen van de methoden zoals die ontwikkeld zijn tijdens de definitiefase. Daarnaast kunnen deze case-studies een iteratief voorbeeld zijn voor andere ziekte-specifieke patiëntenregistraties ten behoeve van de monitoring van dure geneesmiddelen. Dat betekent dat de uitkomsten van de case-studies al in de productiefase, maar ook daarna in de implementatiefase gebruikt kunnen worden om tot een structureel en houdbaar model van patiëntenregistraties te komen. Praktisch behelst dat:

- Er moet worden aangetoond dat met ziekte-specifieke patiëntenregistraties gegevens van voldoende kwaliteit kunnen worden verzameld om pakketbeheer van dure geneesmiddelen mogelijk te maken.
- Er moet op basis van deze patiëntenregistraties ten behoeve van pakketbeheer een studie worden uitgevoerd waarbij gepast gebruik, en mogelijk de (relatieve) effectiviteit en kosteneffectiviteit in de praktijk, van een nieuw geneesmiddel kan worden vastgesteld.
- Er moet getoetst worden in hoeverre de methoden, zoals die in het eerste jaar van het project Regie op Registers voor dure geneesmiddelen zijn ontwikkeld, leiden tot gegevensverzameling en data-analyses van voldoende kwaliteit.
- De case-studies moeten bijdragen aan de verdere toekomstige vormgeving van de governance en financieringsmodellen van ziekte-specifieke patiëntenregistraties.
- Deze case-studies moeten worden gebruikt om de ICT-inrichting van deze patiëntenregistraties zodanig vorm te geven dat de gegevens zoveel als mogelijk aan de bron (primair zorgproces) kunnen worden verzameld en collectie van additionele gegevens beperkt wordt tot de meeste relevante gegevens.
- Het doel is ook om variatie in de case-studies te garanderen zodat verschillende typen van aanpak kunnen worden getest. Daarom zullen bij prioritering van de case-studies naast een aantal algemene selectiecriteria ook specifieke gunningscriteria per case-studie worden opgezet om zo deze variatie te garanderen.
- Om die variatie te garanderen willen we twee case-studies rond het indicatiegebied oncologie selecteren waarvan de één een bestaande en relatief goed ontwikkelende registratie betreft (CS1) en de ander mogelijk gebruik

maakt van een innovatieve manier om databronnen van verschillende herkomst te combineren (CS2). Een derde case-studie zal betrekking moeten hebben op aandoeningen waarvoor niet-oncologische weesgeneesmiddelen beschikbaar zijn/komen (CS3) terwijl de laatste case-studie (CS4) meer open zal zijn voor alle relevante aandoeningen waarvoor dure geneesmiddelen beschikbaar zijn/komen (met uitzondering van de oncologie).

4.2 Prioriteitscriteria voor het selecteren van case-studies

De lijst met criteria en bijbehorende weging zoals deze zijn samengevat in het eerste hoofdstuk van deze notitie (criteria voor prioritering van ziekte-specifieke patiëntenregistraties) is een belangrijk startpunt om de relevante case-studies te selecteren. Daarnaast worden de selectiecriteria in de uitvoeringstoets (24) voor de case-studies meegenomen zoals de voorkeur voor een case studie met een oncologisch geneesmiddel en een niet-oncologisch weesgeneesmiddel; de rol van pakketadvies; het ontwikkelingsniveau van een al bestaande patiëntenregistratie; betrokkenheid van de relevante veldpartijen en mogelijke internationale samenwerking.

Tenslotte zullen ook een aantal additionele criteria met betrekking tot de tijdige beschikbaarheid van data voor pakketbeheer en ICT-gerelateerde componenten rond het gebruik van FAIR en registratie aan de bron worden meegenomen.

4.2.1

Algemene selectiecriteria

Op basis van bovengenoemde criteriasets stellen wij voor om ook voor de case-studies een getrapte selectieprocedure op te zetten. Daarbij stellen wij een aantal selectiecriteria voor waar elke case-studie ten minste aan moet voldoen:

- De case-studie moet worden uitgevoerd in een ziekte- of aandoeningsspecifieke patiëntenregistratie. Een registratie die alleen gegevens verzameld van patiënten die met een specifiek geneesmiddel worden behandeld is onvoldoende;
- Het gaat om een ziektebeeld of indicatie waarvoor minimaal 1 nieuw geneesmiddel in de periode tussen januari 2019 en januari 2022 wordt opgenomen in het basispakket. Het gaat hierbij om een **medisch-specialistisch**² geneesmiddel dat tenminste voldoet aan één van de volgende criteria:
 - Komt uit de sluis in het basispakket;
 - Wordt in het GVS opgenomen EN voldoet aan de criteria van de sluis (budgetimpact) of heeft een voorwaardelijke markttoegang (CMA) of is toegelaten onder Exceptional Circumstances (EC) of is een weesgeneesmiddel;
 - Wordt met een CMA/EC status zonder verdere beoordeling in het basispakket opgenomen;
 - Wordt opgenomen in de regeling voorwaardelijke vergoeding geneesmiddelen en waarvoor specifieke eisen met betrekking de verzameling van gegevens uit de praktijk zijn vastgesteld.
- Er moet in een periode van 2 jaar na de start van de case-studie voldoende data van patiënten worden verzameld om de effecten van de standaarden en methoden, zoals deze in het eerste jaar van het project regie op registers zijn

² Er is vaak verwarring over wat bedoeld wordt met medische specialistische geneesmiddelen. In het kader van deze notitie hebben we het over dure geneesmiddelen die door de medisch specialist worden voorgeschreven. De meeste van deze geneesmiddelen worden tegenwoordig bekostigd uit de Medisch specialistische Zorg (vroeger, voor de overheveling werden veel van deze middelen vanuit het GVS bekostigd). Maar er zijn (nu nog) een aantal dure geneesmiddelen zoals geneesmiddelen voor multiple sclerosis (MS) maar ook een aantal weesgeneesmiddelen die vanuit het GVS worden bekostigd. Deze laatste groep nemen wij ook mee in deze notitie.

vastgesteld, te kunnen testen. Daarnaast moeten er na maximaal 4 jaar voldoende patiëntengegevens verzameld zijn om een herbeoordeling van het geneesmiddel ten behoeve van een pakketadvies of de monitoring van gepast gebruik mogelijk te maken;

- Veldpartijen dienen te zijn betrokken of commitment te tonen bij deze patiëntenregistratie. Er dient een plan te zijn dat beschrijft hoe stakeholders, in het bijzonder behandelaren en patiënten, formeel bij deze patiëntenregistratie betrokken worden;
- Toegang tot de individuele patiëntengegevens voor de uitvoering van pakketbeheer dure geneesmiddelen en voor wetenschappelijk onderzoek moet mogelijk zijn voor het Zorginstituut door de juiste informed consent, inclusief de mogelijkheid tot koppelen van de data (pseudonimiseren) uit andere bronnen.
- Er moet bereidheid zijn om een set van afspraken te implementeren in de patiëntenregistratie inzake informatiestandaarden (en FAIR-principes), uitgangspunten ICT-systemen en het gebruik van analyse aan de bron, zoals in de komende tijd in het project RORDGM zullen worden ontwikkeld. Indien dat niet mogelijk is, moet er bereidheid zijn om de patiëntenregistratie te migreren naar een gegevensverwerker die hieraan wel kan voldoen.
- Er moet bereidheid zijn om tot een landelijk dekkende patiëntenregistratie per aandoening te komen.
- Er moet bereidheid zijn aanvullende gegevens te verzamelen indien dit noodzakelijk is voor een goede beoordeling van (kosten)effectiviteit en gepast gebruik

4.2.2 *Specifieke selectie- (SC) en gunningscriteria (GC)*

Dan is er de volgende set van criteria die gebruikt kan worden om de kandidaten voor de 4 case-studies die voldoen aan deze eerste set van criteria te prioriteren (gunningscriteria). Daarbij gaan we selectie en gunningscriteria vaststellen die specifiek zijn voor de 4 individuele case-studies.

4.2.2.1 Oncologie (CS1); bestaande en/of goed ontwikkelde registratie

- Het gaat om een al bestaande en relatief goed ontwikkelde oncologische patiëntenregistratie (SC). Er is al informatie over:
 - Dekkingsgraad in Nederland (heeft bij voorkeur hoge dekkingsgraad > 50% NL);
 - Volledigheid van informatie over de patiënten;
 - Gemiddelde follow-up van patiënten in registratie;
 - Beschrijving van de dataverzameling;
 - Een aantal wetenschappelijke artikelen gepubliceerd op basis van de patiëntenregistratie;
- Het gaat om een indicatie binnen de oncologie waarvoor minimaal 1 nieuw geneesmiddel in de periode tussen januari 2020 en januari 2021 wordt opgenomen in het basispakket (GC).
- Binnen de indicatie waarvoor de patiëntenregistratie is opgezet komen meerdere nieuwe behandelingen op de markt met veel verwachte onzekerheid over effectiviteit en veiligheid. Het gaat om een indicatie binnen de oncologie waar op zijn minst vragen zijn over gepast gebruik en de (relatieve) veiligheid en effectiviteit van deze behandelingen waarbij tenminste te verwachten is dat er onzekerheid is in drie van de volgende domeinen: relatieve effectiviteit en veiligheid, validiteit van de klinische studies, uitkomstenmaten gemeten (i.h.b. kwaliteit van leven), dosis en duur behandeling, en (kosten)effectiviteit in specifieke subpopulaties (GC).

- Voor deze indicatie worden patiënt-gerapporteerde uitkomsten (PROMs) opgeslagen en er is ervaring met terugkoppeling van patiëntengegevens aan individuele behandelaar en patiënt, bijvoorbeeld in de vorm van een dashboard (GC);
- Het verzamelen van de gegevens in de patiëntenregistratie vindt al zoveel als mogelijk plaats via een automatische koppeling vanuit de primaire operationele bronnen (GC).
- Er is bekendheid van EN/OF bij ervaring met gebruik met de FAIR-principes en bekendheid met gebruik van analyse aan de bron.
- De organisatie en financiering van de patiëntenregistratie is voldoende transparant zijn (GC).
 - Er dient een officiële beschrijving van de organisatiestructuur beschikbaar te zijn.
 - De farmaceutische industrie heeft geen stemrecht of bestuurlijke functie in de patiëntenregistratie.
 - Er bestaat een structurele financiële verantwoording van de patiëntenregistratie.
 - Het gaat om een patiëntenregistratie waar periodiek gegevens gerapporteerd worden aan de belangrijke stakeholders.

4.2.2.2 Oncologie (CS2);

- Het gaat over een patiëntenregistratie in de oncologie (SC);
- Het gaat om een indicatie waarvoor minimaal 1 nieuw geneesmiddel in de periode tussen januari 2020 en januari 2021 wordt opgenomen in het basispakket (GC).
- Binnen de indicatie waarvoor de patiëntenregistratie is opgezet komen meerdere nieuwe behandelingen op de markt met veel verwachte onzekerheid over effectiviteit en veiligheid. Bij voorkeur gaat het om een indicatie binnen de oncologie waar op zijn minst vragen zijn over gepast gebruik en de (relatieve) veiligheid en effectiviteit van deze behandelingen waarbij tenminste te verwachten is dat er onzekerheid is in drie van de volgende domeinen: relatieve effectiviteit en veiligheid, validiteit van de klinische studies, uitkomstenmaten gemeten (i.h.b. kwaliteit van leven), dosis en duur behandeling, en (kosten)effectiviteit in specifieke subpopulaties (GC).
- Er wordt gebruikt gemaakt van een koppeling met gegevens in andere bestaande databronnen (GC)
- Er is bekendheid van EN/OF ervaring met gebruik met de FAIR-principes en bekendheid met gebruik van analyse aan de bron (GC).

4.2.2.3 Aandoeningen waarvoor niet-oncologische weesgeneesmiddelen op de markt zijn/komen (CS3)

- Het gaat over een patiëntenregistratie voor een aandoening waarvoor niet-oncologische weesgeneesmiddelen op de markt zijn/komen (SC)
- Het gaat om een weesziekte waarvoor minimaal 1 nieuw geneesmiddel in de periode tussen januari 2020 en januari 2021 wordt opgenomen in het basispakket (GC).
- Het gaat om een weesziekte waarvan we verwachten dat we gedurende de periode van case-studie effecten van de behandeling op het ziekteverloop van de patiënten kunnen meten (GC).
- Binnen de weesziekte waarvoor de patiëntenregistratie is opgezet komen meerdere nieuwe behandelingen op de markt met veel verwachte onzekerheid over effectiviteit en veiligheid. Bij voorkeur gaat het om een indicatie waar op zijn minst vragen zijn over gepast gebruik en de (relatieve) veiligheid en

effectiviteit van deze behandelingen waarbij tenminste te verwachten is dat er onzekerheid is in drie van de volgende domeinen: relatieve effectiviteit en veiligheid, validiteit van de klinische studies, uitkomstenmaten gemeten (i.h.b. kwaliteit van leven), dosis en duur behandeling, en (kosten)effectiviteit in specifieke subpopulaties (GC).

- Er is bekendheid van EN/OF ervaring met gebruik met de FAIR-principes en bekendheid met gebruik van analyse aan de bron (GC).
- Voor deze weesziekte worden patiënt-gerapporteerde uitkomsten (PROMs) opgeslagen en er is ervaring met terugkoppeling van patiëntengegevens aan individuele behandelaar en patiënt, bijvoorbeeld in de vorm van een dashboard (GC);
- Er is sprake van een internationale (Europese) samenwerking waardoor mogelijk meer gegevens dan alleen van Nederlandse patiënten kunnen worden verzameld (GC).

4.2.2.4 Aandoeningen waarvoor dure medische-specialistische geneesmiddelen op de markt komen/zijn (open, exclusief oncologie) (CS4)

- Het gaat over een patiëntenregistratie voor een aandoening waarvoor dure medisch-specialistische geneesmiddelen op de markt zijn/komen. Oncologische patiëntenregistraties zijn uitgesloten voor deze case-studie (SC);
- Het gaat bij voorkeur om een al bestaand en relatief goed ontwikkelde patiëntenregistratie (GC). Het kan hierbij gaan om een registratie waar alle patiëntengegevens op eenzelfde locatie worden verzameld maar ook om een patiëntenregistratie waarbij meerdere bestaande gegevensbronnen aan elkaar gekoppeld zijn of binnen afzienbare tijd (maximaal 6 maanden) worden gekoppeld. Er is al informatie over:
 - Dekkingsgraad in Nederland (heeft bij voorkeur hoge dekkingsgraad > 50% NL);
 - Volledigheid van informatie over de patiënten;
 - Gemiddelde follow-up van patiënten in registratie;
 - Beschrijving van de dataverzameling;
 - Een aantal wetenschappelijke artikelen gepubliceerd op basis van de patiëntenregistratie;
- Het gaat om een indicatie waarvoor minimaal 1 nieuw geneesmiddel in de periode tussen januari 2020 en januari 2021 wordt opgenomen in het basispakket (GC).
- Het kan gaan om een aandoening waarvoor geneesmiddelen worden voorgeschreven die voor een individuele patiënt niet extreem duur zijn, maar door het relatief groot aantal patiënten dat behandeld wordt, toch een grote budgetimpact hebben (GC);
- Binnen de indicatie waarvoor de patiëntenregistratie is opgezet komen meerdere nieuwe behandelingen op de markt met veel verwachte onzekerheid over effectiviteit en veiligheid. Het gaat om een indicatie binnen de oncologie waar op zijn minst vragen zijn over gepast gebruik en de (relatieve) veiligheid en effectiviteit van deze behandelingen waarbij tenminste te verwachten is dat er onzekerheid is in drie van de volgende domeinen: relatieve effectiviteit en veiligheid, validiteit van de klinische studies, uitkomstenmaten gemeten (i.h.b. kwaliteit van leven), dosis en duur behandeling, en (kosten)effectiviteit in specifieke subpopulaties (GC).
- Voor deze indicatie worden patiënt-gerapporteerde uitkomsten (PROMs) opgeslagen en er is ervaring met terugkoppeling van patiëntengegevens aan individuele behandelaar en patiënt, bijvoorbeeld in de vorm van een dashboard (GC);
- Het verzamelen van de gegevens in de patiëntenregistratie vindt al zoveel als

mogelijk plaats via een automatische koppeling vanuit de primaire operationele bronnen (GC).

- Er is bekendheid van EN/OF bij ervaring met gebruik met de FAIR-principes en bekendheid met gebruik van analyse aan de bron.
- De organisatie en financiering van de patiëntenregistratie is voldoende transparant zijn (GC).
 - Er dient een officiële beschrijving van de organisatiestructuur beschikbaar te zijn.
 - De farmaceutische industrie heeft geen stemrecht of bestuurlijke functie in de patiëntenregistratie.
 - Er bestaat een structurele financiële verantwoording van de patiëntenregistratie.
 - Het gaat om een patiëntenregistratie waar periodiek gegevens gerapporteerd worden aan de belangrijke stakeholders.

4.3 Proces selectie en gunning case-studies

Na de definitieve uitwerking van de selectie- en gunningscriteria zal het Zorginstituut het proces voor de selectie van case-studies verder inrichten. Aangezien er voor deze case-studies financiering beschikbaar zal worden gesteld, zal er een procedure via het Dynamisch aankoopstelsel (DAS) van het Zorginstituut worden opgezet. Voor het selectieproces van de case-studies via DAS zijn de selectie- en gunningscriteria zoals beschreven in dit hoofdstuk het startpunt. Daarnaast zal ook de kwaliteit van ingediende voorstellen en betrokken (onderzoeks)groepen een rol spelen in de selectie. Om te waarborgen dat het proces zorgvuldig zal verlopen, wordt ervoor gekozen om eerst de DAS procedure voor de selectie van één case-studie (CS1, oncologie) te starten. De ervaringen met deze selectieprocedure zullen vervolgens worden gebruikt voor het selectieproces van de overige drie case-studies. Na de selectie van de vier case-studies zullen z.s.m. in overleg met de betrokken groepen de case-studies worden opgestart, waarbij de eerste case-studie al iets eerder kan starten.

5 Discussie en aanbevelingen

Het probleem is dat op dit moment ziekte-specifieke registraties op ad-hoc basis worden gebruikt om nieuwe dure geneesmiddelen als onderdeel van pakketbeheer en gepast gebruik in de dagelijkse praktijk te volgen. Vaak worden deze patiëntenregistraties pas opgezet als de geneesmiddelen die we willen monitoren al op de markt zijn en kunnen gegevens over patiënten die deze geneesmiddelen niet hebben gebruikt niet meer verzameld worden. Tevens worden bij de opzet van een patiëntenregistratie en het bijbehorende onderzoek niet altijd voldoende nagedacht over welke vragen van het meeste belang voor pakketbeheer en het vaststellen van gepast gebruik zijn. Daarnaast is er vaak discussie over welke gegevens structureel en welke adhoc/of in steekproef moeten worden verzameld ook omdat men de registratielast wil beperken. Tenslotte zien we soms ook nog patiëntenregistraties waar het geneesmiddel centraal staat in plaats van ziekte waarvoor het geneesmiddel als mogelijke behandeling op de markt is gekomen. Dergelijke geneesmiddelenregistraties zijn ongeschikt om pakketbeheer van dure geneesmiddelen, maar onderzoek naar gepast gebruik, mogelijk te maken omdat meestal een vergelijking met andere bestaande behandelingen niet mogelijk is.

Het doel van het project regie op registers op dure geneesmiddelen is om het gebruik van ziekte-specifieke patiëntenregistraties om dure geneesmiddelen te monitoren structureel vorm te geven waarbij vragen over de inhoud van patiëntenregistraties, de inrichting en governance van patiëntenregistraties en de structurele ICT-inrichting van deze registraties moeten worden geadresseerd. Een van de eerste vragen die hierbij opduikt is voor welke ziektebeelden de behoefte om patiëntenregistraties op te zetten, continueren of uit te breiden het grootst is. Deze vraag is zeker op korte- en middellange termijn van belang omdat we nog niet is staat zijn om op basis van de standaardinformatie in de EPDs alle essentiële informatie over de patiënten, hun behandeling en resultaten van deze behandeling op hun gezondheid goed te kunnen vaststellen. Aangezien de investeringen in patiëntenregistraties tijd en geld kosten, moeten de baten van een dergelijke investering opwegen tegen de investering.

In dit rapport wordt een aanzet gedaan om de factoren, uitgewerkt in criteria, die bepalen waarom we aan de slag gaan met een patiëntenregistratie uit te werken en te gebruiken om tot een selectiemechanisme te komen voor de meest relevante patiëntenregistraties. In het eerste hoofdstuk worden deze criteria uitgewerkt waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen inhoudelijke en niet-inhoudelijke criteria. Daarbij zijn bij de inhoudelijke criteria vragen over de effectiviteit en veiligheid leidend, met name vragen over de effectiviteit op de langere termijn, de effectiviteit en veiligheid in specifieke patiëntengroepen, mogelijke start- en stopcriteria en het gebruik van de juiste uitkomstmaten. Daarnaast worden ziekte-specifieke patiëntenregistraties ook gebruikt om gepast gebruik van groepen van (dure) geneesmiddelen te volgen, bijv. in het kader van het Zinnige Zorg programma. Vragen over de kosteneffectiviteit zijn ook relevant maar zijn vaak een afgeleide van de vragen over de effectiviteit.

Recente ervaringen met het gebruik van patiëntenregistraties voor gepast gebruik en pakketbeheer laten zien dat zowel inhoudelijke als niet-inhoudelijke criteria een rol spelen in de opzet en analyse van de gegevens uit deze patiëntenregistraties. Alle nieuwe voorbeelden in de oncologie, multiple sclerose en niet-oncologische weesziekten voldoen aan de eerste stap van ons prioriteringsproces en elementen uit de tweede stap komen ook terug in deze patiëntenregistraties.

Om de prioritering van patiëntenregistraties tijdig mogelijk te maken op basis van de voorgestelde criteria wordt in het derde hoofdstuk voorgesteld om hierbij gebruik te gaan maken van de horizonscan. De horizonscan is een mogelijk hulpmiddel om tijdig nieuwe geneesmiddelen te identificeren waarvoor het in de toekomst, als deze producten op de markt te komen, nuttig is om additionele gegevens te verzamelen. We kunnen dan voor deze nieuwe producten die in de horizonscan komen ook vaststellen of er al ziekte-specifieke registraties bestaan. Als dit niet het geval is kan de horizonscan aanleiding geven een nieuw register te initiëren. Ook kan worden vastgesteld of in een bestaande patiëntenregistratie alle noodzakelijke gegevens verzameld worden om deze data voor pakketbeoordelingen te gebruiken. Indien nodig kan de horizonscan aanleiding geven om een dergelijke patiëntenregistratie aan te passen. Tenslotte kan de ontwikkeling van een internationale horizonscan (IHSI) mogelijkheden bieden om patiëntenregistraties van (zeer) zeldzame ziektes in de verschillende landen te koppelen. Wel blijft er een vraag in hoeverre de horizonscan tijdig genoeg informatie bevat over met name nieuwe geneesmiddelen in ziektegebieden waar nog geen behandeling is (bijv. first-in-class bij weesziekten).

Een mogelijkheid om het gebruik van de criteria te testen op basis ook van informatie uit de horizonscan is de selectie van de case-studies. In het plan van aanpak, zoals beschreven in de uitvoeringstoets, worden beschreven dat de resultaten van het project in het eerste jaar getest en gevalideerd moeten worden in de praktijk. Daarvoor dienen een vier case-studies worden opgezet waar in (bij voorkeur bestaande) patiëntenregistraties nieuwe dure geneesmiddelen kunnen worden gemonitord. In de uitvoeringstoets staan al een aantal criteria genoemd die gebruikt kunnen worden voor de meest relevante case-studies en deze worden samengevoegd met algemene prioriteringscriteria zoals in hoofdstuk 1 worden benoemd. Op basis van deze criteria stellen wij dat cases-studies aan een aantal voorwaarden moeten voldoen waarna een ander aantal criteria worden gebruikt om bepaalde case-studies te prioriteren.

Samengevat zijn onze aanbevelingen dat voor de prioritering van ziektebeelden waarvoor patiëntenregistraties dienen te worden opgezet, gecontinueerd en/of uitgebreid een vaste set van criteria worden gebruikt. Deze set van criteria kan worden geëvalueerd bij nieuwe dure geneesmiddelen die via de horizonscan gesignaleerd worden. Dat zou kunnen betekenen dat de horizonscan dient te worden uitgebreid met deze additionele informatie en dat ook voor deze nieuwe geneesmiddelen moet worden geïnventariseerd in hoeverre er al een patiëntenregistratie bestaat. Tevens kunnen deze criteria ook worden gebruikt bij selectie van bestaande geneesmiddelen waarvoor we patiëntenregistraties willen inzetten om gepast gebruik te onderzoeken. Tenslotte adviseren wij dat voor selectie van de case-studies vergelijkbare criteria worden gebruikt en dat getest wordt in hoeverre een horizonscan hierbij al een rol kan spelen.

Literatuur

1. Monitor MS-geneesmiddelen 2019: Zorginstituut Nederland; 2019 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2019/06/13/monitor-ms-geneesmiddelen-2019>].
2. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg: Zorginstituut Nederland; 2016 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>].
3. Grimm SE, Pouwels X, Ramaekers BLT, Wijnen B, Knies S, Grutters J, et al. Development and Validation of the TRansparent Uncertainty ASsessmentT (TRUST) Tool for Assessing Uncertainties in Health Economic Decision Models. *Pharmacoeconomics*. 2019.
4. Sluis voor dure geneesmiddelen: Zorginstituut Nederland; 2019 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>].
5. Dutch Melanoma Treatment Registry: DICA; 2014 [Available from: <https://dica.nl/dmtr/home>].
6. Ipilimumab (Yervoy) bij inoperabel of gemetastaseerd melanoom: Zorginstituut Nederland; 2012 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2012/01/23/ipilimumab-yervoy-bij-inoperabel-of-gemetastaseerd-melanoom>].
7. Jochems A, Schouwenburg MG, Leeneman B, Franken MG, van den Eertwegh AJ, Haanen JB, et al. Dutch Melanoma Treatment Registry: Quality assurance in the care of patients with metastatic melanoma in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2017;72:156-65.
8. Jochems A, Leeneman B, Franken MG, Schouwenburg MG, Aarts MJB, van Akkooi ACJ, et al. Real-world use, safety, and survival of ipilimumab in metastatic cutaneous melanoma in The Netherlands. *Anticancer Drugs*. 2018;29(6):572-8.
9. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) voor de behandeling van B-cel acute lymfatische leukemie (B-cel ALL) bij kinderen en jongvolwassenen tot 25 jaar: Zorginstituut Nederland; 2018 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/12/18/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-tisagenlecleucel-kymriah-voor-de-behandeling-van-b-cel-acute-lymfatische-leukemie-b-cel-all-bij-kinderen-en-jongvolwassenen-tot-25-jaar>].
10. Schulthess D, Gassull D, Makady A, Ludlow A, Rothman B, Have PT, et al. Are CAR-T therapies living up to their hype? A study using real-world data in two cohorts to determine how well they are actually working in practice compared with bone marrow transplants. *BMJ Evid Based Med*. 2019.
11. Pirfenidon (Esbriet) bij lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose: Zorginstituut Nederland; 2013 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2013/09/30/pirfenidon-esbriet-bij-lichte-tot-matige-idiopathische-pulmonale-fibrose>].
12. Zinnige Zorg verbeteringsmoment: Zinnig gebruik van geneesmiddelen bij patiënten met castratie refractair prostaatcarcinoom: Zorginstituut Nederland; 2016 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2016/11/21/zinnige-zorg-verbeteringsmoment-zinnig-gebruik-van-geneesmiddelen-bij-patienten-met-castratie-refractair-prostaatcarcinoom>].

13. Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM, van Moorselaar RJA, van Oort IM, Coenen J, et al. Real-world Outcomes of Sequential Androgen-receptor Targeting Therapies with or Without Interposed Life-prolonging Drugs in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from the Dutch Castration-resistant Prostate Cancer Registry. *Eur Urol Oncol*. 2019.
14. GVS-advies fampridine (Fampyra®) bij de behandeling van multiple sclerose (MS): Zorginstituut Nederland; 2012 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2012/12/17/gvs-advies-fampridine-fampyra-bij-de-behandeling-van-multiple-sclerose-ms>].
15. 2019. GVS-advies fampridine (Fampyra®) voor een subgroep van patiënten met multiple sclerose (MS): Zorginstituut Nederland; [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/08/07/gvs-advies-fampridine-fampyra-voor-een-subgroep-van-patienten-met-multiple-sclerose-ms>].
16. Pakketadvies ecilizumab (Soliris®) bij behandeling van aHUS-patiënten: Zorginstituut Nederland; 2016 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/11/21/pakketadvies-ecilizumab-soliris-bij-behandeling-van-ahus-patienten>].
17. Weesgeneesmiddelen-arrangement ecilizumab (Soliris®) bij de indicatie aHUS: Zorginstituut Nederland; 2017 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2017/10/03/weesgeneesmiddelen-arrangement-ecilizumab-bij-de-indicatie-ahus>].
18. Nintedanib (Ofev) bij idiopathische pulmonale fibrose: Zorginstituut Nederland; 2015 [Available from: www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/06/22/nintedanib-ofev-bij-idiopathische-pulmonale-fibrose].
19. Makady A, van Acker S, Nijmeijer H, de Boer A, Hillege H, Klungel O, et al. Conditional Financing of Drugs in the Netherlands: Past, Present, and Future-Results From Stakeholder Interviews. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2019;22(4):399-407.
20. Makady A, van Veelen A, de Boer A, Hillege H, Klungel OH, Goettsch W. Implementing managed entry agreements in practice: The Dutch reality check. *Health Policy*. 2019;123(3):267-74.
21. Horizonscan Geneesmiddelen: Zorginstituut Nederland; 2019 [Available from: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/nieuws/publicatie-horizonscan-10-december-2019>].
22. Autologous CD34+ cell enriched population that contains hematopoietic stem and progenitor cells transduced ex vivo using a lentiviral vector encoding the human arylsulfatase a gene: Zorginstituut Nederland; 2019 [Available from: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/autologous-cd34-cell-enriched-population-that-contains-hematopoietic-stem-and-progenitor-cells-transduced-ex-vivo-using-a-lentiviral-vector-encoding-the-human-arylsulfatase-a-gene-stofwisseling-en-endocrinologie-stofwisselingsziekten/versie1>].
23. International Horizon Scanning Initiative 2019 [Available from: <https://ihsi-health.org>].
24. Nederland Z. Uitvoeringstoets Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen 2019 [Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2019/04/01/uitvoeringstoets-regie-op-registers-voor-dure-geneesmiddelen>].