



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2022012105

Datum 4 mei 2022
Betreft Evaluatierapport VT weesgeneesmiddelen, conditionals en
exceptionals

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. F. van Heesch
T +31 (0)6 207 193 41

Onze referentie

2022012105

Geachte heer Kuipers,

Hierbij ontvangt u het *Evaluatierapport voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals*.

Middels de procedure voorwaardelijke toelating (VT) weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals kunnen patiënten onder voorwaarden in aanmerking komen voor vergoeding van veelbelovende geneesmiddelen, die vanwege onvoldoende bewijs nog niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Nadat er voldoende bewijs is verzameld voor de toets op de stand van de wetenschap en praktijk, stroomt het geneesmiddel definitief het basispakket in of uit.

De VT-procedure wordt elke twee jaar geëvalueerd; dit is de eerste evaluatie. Op die manier kan tijdig worden bijgestuurd, mochten er uitvoeringsaspecten zijn die een optimale werking van de VT in de weg staan. Doordat dit de eerste evaluatie is, beperkt deze zich tot de onderdelen van de procedure die tot nu toe zijn doorlopen: fase 0 (aanmelding VT door partijen), fase 1 (beoordeling onderzoeksvoorstel door het Zorginstituut) en fase 2 (overeenkomen financieel arrangement en uitwerken convenant) van de procedure voorafgaande aan de start van de VT. Sinds oktober en november 2021 is voor vier geneesmiddelen een VT-traject gestart. De voortgang van deze vier lopende VT-trajecten is geen onderdeel van deze evaluatie. Een rapportage hierover volgt in januari 2023.

Het Zorginstituut concludeert dat er behoefte is aan de VT-procedure, maar constateert ook dat er verbeterpunten zijn. Uit de evaluatie volgen aanbevelingen voor het Zorginstituut zelf alsook voor andere partijen.

De VT-procedure wordt overwogen voor alle GVS- en sluisgeneesmiddelen die voldoen aan de selectiecriteria om voor VT-deelname in aanmerking te kunnen komen. Uit de evaluatie blijkt daarentegen dat het voor partijen niet altijd duidelijk is welke procedures er zijn voor intramurale niet-sluisgeneesmiddelen waarbij onzekerheid is rondom effectiviteit. Het Zorginstituut wil daarom, in samenwerking met ZN, deze routes in kaart brengen, zodat hier duidelijkheid over komt.

Daarnaast zal het Zorginstituut de volgende verbeteringen doorvoeren in de procedure:


- Het Zorginstituut maakt beleid om middelen voor eenzelfde indicatie aan de VT te kunnen laten deelnemen waarmee gewaarborgd wordt dat beide VT-trajecten succesvol kunnen worden doorlopen. Onderdeel daarvan is dat we onderzoeken of aanpassing van de definitie van *unmet medical need* – één van de selectiecriteria voor deelname aan de VT – nodig is;
- Het Zorginstituut onderzoekt of aanpassing van de eisen rondom de indicatiecommissie de werkbaarheid voor commissieleden kan vergroten zonder dat hierbij de kritische blik verloren gaat;
- De proceduretekst wordt op een aantal punten verduidelijkt of aangepast.

Uit de evaluatie volgt ook een aanbeveling aan VWS. De gestreefde maximale doorlooptijden voorafgaande aan de start van de VT (selectie van geneesmiddelen en opstellen convenant en financieel arrangement) worden niet altijd behaald. Om de doorlooptijd te verkorten adviseert het Zorginstituut VWS om te starten met het opstellen van een financieel arrangement zodra een geneesmiddel is aangewezen als potentiële kandidaat voor de VT. Daartoe zal het Zorginstituut VWS tijdig informeren dat er mogelijk een potentiële kandidaat aankomt.

Verder constateert het Zorginstituut dat registratiehouders knelpunten ervaren die gaan over de financiering van patiëntenorganisaties en beroepsgroepen bij trajecten zoals de VT en dat er behoefte is aan een onafhankelijke, externe financiering voor dataverzameling. Het Zorginstituut brengt dit bij u onder de aandacht, zodat u op de hoogte bent dat dit een reden kan zijn voor partijen om een VT-traject niet te overwegen.

De aanbevelingen die in deze evaluatie worden gedaan, pakt het Zorginstituut de komende tijd op. Het Zorginstituut meent met deze aanbevelingen de procedure te verduidelijken en verbeteren. Dit draagt bij aan een passende inzet van de VT waardoor patiënten met een vaak zeldzame en/of ernstige aandoening sneller toegang krijgen tot veelbelovende geneesmiddelen die vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Evaluatierapport

Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen,
conditionals en exceptionals

Datum 19 april 2022
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2021036212
Contactpersoon	Mw. F. van Heesch
Afdeling	Zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

2 Evaluatievraag 1: Geneesmiddelen in de VT—9

- 2.1 Aanmeldingen geneesmiddelen voor VT—9
- 2.2 Missende aanmeldingen voor GVS- en sluisgeneesmiddelen—9
- 2.3 Missende aanmeldingen voor intramurale niet-sluis-geneesmiddelen—10
- 2.4 Vrijheid registratiehouders voor aanmelden geneesmiddel voor VT—10
- 2.5 Redenen registratiehouders voor wel/geen aanmelding VT—11
- 2.6 Positie van registratiehouders t.o.v. vroegtijdige indieningsprocedure—14
- 2.7 Geschiktheid aangemelde geneesmiddelen als potentiële kandidaat voor VT—15
- 2.8 Procedure bij aanmelding tweede geneesmiddel met dezelfde indicatie—15

3 Evaluatievraag 2: Doorlooptijden—17

4 Evaluatievraag 3: Indicatiecommissie—19

5 Conclusie en vervolgacties—21

- 5.1 Conclusie—21
- 5.2 Vervolgacties en aanbevelingen—22
- 5.3 Toekomstige evaluatie—22

Bijlage 1 Proces VTG—23

Bijlage 2 Aanmeldingen van geneesmiddelen voor VT—25

Bijlage 3 Geneesmiddelen met negatieve beoordeling door ZIN—27

Bijlage 4 Doorlooptijden van de procedure tot start van het VT-traject—29

Bijlage 5 Aanpak van evaluatie—33

Bijlage 6 Samenvatting van commentaar op consultatie—35

Samenvatting

Bijna alle nieuwe geneesmiddelen stromen al dan niet na een expliciete beoordeling door ZIN of zorgverzekeraars het basispakket in. In incidentele gevallen vindt instroom niet plaats, bijvoorbeeld vanwege gebrek aan wetenschappelijk bewijs omtrent effectiviteit, waardoor de zorg (nog) niet voldoet aan het wettelijk criterium Stand van de Wetenschap en Praktijk (SWP). Dit zien we o.a. bij geneesmiddelen die versneld, en daarmee op basis van een nog niet volledig doorlopen onderzoeksprogramma, voorlopig zijn toegelaten tot de markt door de EMA. Dit speelt o.a. bij weesgeneesmiddelen, *conditionals* (geneesmiddelen die met voorwaarden tot de markt zijn toegelaten) en *exceptionals* (geneesmiddelen die onder exceptionele omstandigheden tot de markt zijn toegelaten). Voor deze middelen kan het moeilijker zijn voor onderzoekers (snel) bewijs te verzamelen over effectiviteit, vanwege de kleine patiëntpopulaties en/of het langzame, progressieve en heterogene verloop van ziekte. In oktober 2019 is een procedure voor voorwaardelijke toelating (VT) van weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* (hierna benoemd als VT) door het Zorginstituut en VWS opgesteld en geïntroduceerd. Hierdoor kunnen patiënten, mits er aan de voorwaarden van de VT voldaan wordt, toch nog in aanmerking komen voor vergoeding van deze veelbelovende geneesmiddelen vanuit het basispakket, ondanks dat de middelen nog niet voldoen aan SWP. Nadat er voldoende bewijs is verzameld voor de toets op de SWP, stroomt het geneesmiddel definitief het basispakket in of uit.

De procedure wordt elke twee jaar geëvalueerd. Op die manier kan tijdig worden bijgestuurd, mochten er uitvoeringsaspecten zijn die een optimale werking van de voorwaardelijke toelating in de weg staan.

Deze evaluatie van de uitvoering van de VT geneesmiddelen is de eerste in de reeks van tweejaarlijkse evaluaties en beperkt zich tot de onderdelen van de procedure die tot nu toe zijn doorlopen: fase 0 (aanmelding VT door partijen), fase 1 (beoordeling onderzoeksvoorstel door het Zorginstituut) en fase 2 (overeenkomen financieel arrangement en uitwerken convenant) van de procedure voorafgaande aan de start van de VT. De voortgang van de vier lopende VT-trajecten die in de tweede helft van 2021 zijn gestart is geen onderdeel van deze evaluatie.

Het Zorginstituut heeft evaluatievragen opgesteld. De signalen die gedurende de VT-procedure zijn opgevangen bij partijen zijn gebruikt als leidraad en ook de ervaringen van de betrokken ZIN medewerkers zijn meegenomen. Er is desk research verricht en evaluatievragen zijn in interne overleggen voorgelegd. Daarnaast is er een extern overleg georganiseerd met zorgverzekeraars, zijn vragen voorgelegd tijdens een ronde tafel Weesgeneesmiddelen en zijn vragen via de mail voorgelegd aan HollandBIO en de VIG.

Het Zorginstituut komt tot de volgende conclusies en verbeterpunten:

1. *Krijgen we de geneesmiddelen in de VT zoals we het beoogd hebben? Zo nee, waarom niet?*

Conclusies: Voor alle GVS- en sluisgeneesmiddelen die binnen de selectiecriteria van de VT vallen wordt de VT-procedure overwogen. Voor intramurale niet-sluisgeneesmiddelen waarbij onzekerheid is rondom effectiviteit is het voor partijen niet altijd duidelijk welke procedures er zijn. De mogelijkheid voor VT-deelname van meerdere middelen voor eenzelfde indicatie is onvoldoende uitgewerkt.

Verbeterpunten: In samenwerking met ZN geven we duidelijkheid over de samenhang tussen de bestaande procedures t.a.v. de route tot vergoeding van de intramurale niet-sluis-geneesmiddelen waarbij onzekerheid is over de effectiviteit, zoals het *Drug Access Protocol* (DAP) en VT. We maken beleid om middelen voor eenzelfde indicatie aan de VT te kunnen laten deelnemen waarmee gewaarborgd wordt dat beide VT-trajecten succesvol kunnen worden doorlopen. Onderdeel daarvan is dat we onderzoeken of aanpassing van de definitie van *unmet medical need* – één van de selectiecriteria – nodig is;

2. *Worden de doorlooptijden van de beoordeling en het opstellen van het convenant/prijsarrangement zoals beschreven in de procedure van de VT behaald? Zo nee, waarom niet?*

Conclusie: De gestreefde doorlooptijd van de VT-procedure wordt met name in Fase 2 (opstellen convenant en overeenkomen financieel arrangement) niet altijd behaald.

Verbeterpunt: Om de doorlooptijden zo kort mogelijk te houden, adviseren we VWS zo snel mogelijk nadat een geneesmiddel is aangewezen als potentiële kandidaat voor de VT te starten met het opstellen van een financieel arrangement. Daartoe informeert het Zorginstituut VWS tijdig dat er mogelijk een potentiële kandidaat aan komt. Daarnaast adviseren we partijen direct te starten met het opstellen van het convenant en niet eerst het financieel arrangement af te wachten.

3. *Is de huidige vorm van de indicatiecommissie werkbaar?*

Conclusie: De eisen omtrent de onafhankelijkheid van de indicatiecommissie worden als niet-werkbaar ervaren.

Verbeterpunt: We onderzoeken of aanpassing van de eisen rondom de indicatiecommissie de werkbaarheid voor commissieleden kan vergroten zonder dat hierbij de kritische blik verloren gaat.

Daarnaast constateert het Zorginstituut dat aanpassing of verduidelijking op een aantal punten van de procedure nodig is.

In 2023 wordt de uitvoering van de VT procedure opnieuw geëvalueerd.

1 Inleiding

Bijna alle nieuwe geneesmiddelen stromen al dan niet na een expliciete beoordeling door ZIN of zorgverzekeraars het basispakket in. In incidentele gevallen vindt instroom niet plaats, bijvoorbeeld vanwege gebrek aan wetenschappelijk bewijs omtrent effectiviteit, waardoor de zorg (nog) niet voldoet aan het wettelijk criterium Stand van Wetenschap en Praktijk (SWP). Dit zien we onder andere bij geneesmiddelen die versneld, en daarmee op basis van een nog niet volledig doorlopen onderzoeksprogramma, voorlopig zijn toegelaten tot de markt door de EMA. Dit speelt o.a. bij weesgeneesmiddelen, *conditionals* (geneesmiddelen die met voorwaarden tot de markt zijn toegelaten) en *exceptionals* (geneesmiddelen die onder exceptionele omstandigheden tot de markt zijn toegelaten). Voor deze middelen kan het lastig zijn (snel) bewijs te verzamelen over effectiviteit, vanwege de kleine patiëntpopulaties en/of het langzame, progressieve en heterogene verloop van ziekte. In oktober 2019 is een procedure voor voorwaardelijke toelating (VT) van weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* (hierna benoemd als VT) door het Zorginstituut en VWS opgesteld en geïntroduceerd.¹ Hierdoor kunnen patiënten, mits er aan de voorwaarden van de VT voldaan wordt, toch in aanmerking komen voor vergoeding van deze veelbelovende geneesmiddelen vanuit het basispakket, ondanks dat de middelen nog niet voldoen aan SWP. Nadat er voldoende bewijs is verzameld voor de toets op de SWP, stroomt het geneesmiddel definitief het basispakket in of uit.

In de kamerbrief is aangegeven dat de uitvoering van de VT geneesmiddelen iedere twee jaar geëvalueerd wordt door het Zorginstituut.² Op die manier kan tijdig worden bijgestuurd, mochten er uitvoeringsaspecten zijn die een optimale werking van de voorwaardelijke toelating in de weg staan. Daarnaast evalueert VWS iedere vijf jaar het beleid voor de invulling van de VT geneesmiddelen. In de beleidsevaluatie van VWS wordt beoordeeld of de doelstellingen van het beleid voor de nieuwe voorwaardelijke toelating worden behaald, of het budget toereikend is om deze doelstellingen te behalen en of er andere ontwikkelingen zijn die aanleiding geven tot aanpassing van het beleid.

Deze evaluatie van het Zorginstituut is de eerste in de reeks van tweejaarlijkse evaluaties. We richten ons hierbij op de uitvoering van de onderdelen van de procedure die tot nu toe doorlopen zijn, te weten de procedure voorafgaande aan de start van de VT: fase 0 (aanmelding VT door partijen), fase 1 (beoordeling onderzoeksvoorstel door het Zorginstituut) en fase 2 (overeenkomen financieel arrangement en uitwerken convenant). De uitvoering van de procedure *gedurende* het VT traject wordt in toekomstige evaluaties meegenomen.

De voortgang van VT-trajecten wordt jaarlijks gemonitord en is geen onderdeel van deze evaluatie. De voortgangsrapportage van de eerste vier VT-trajecten die in het vierde kwartaal van 2021 zijn gestart, wordt begin 2023 uitgebracht aan de minister van VWS. In dit verslag informeert het Zorginstituut de minister over de voortgang, hoeveel patiënten zijn geïnccludeerd en of er aanleiding is voor aanpassing of beëindiging van een VT-traject. De kosten worden niet meegenomen in deze jaarlijkse rapportage aan de minister, aangezien het Zorginstituut niet op de hoogte is van de inhoud van de verschillende prijsarrangementen.

Een gedetailleerde uitleg van de procedure is in te zien op de website¹ en beknopt

¹ [Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals, exceptionals | Publicatie | Zorginstituut Nederland](#)

² <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2019/10/22/kamerbrief-over-beleidskader-voorwaardelijke-toelating-geneesmiddelen>

weergegeven in bijlage 1.³

Het Zorginstituut heeft de volgende evaluatievragen opgesteld:

1. Krijgen we de geneesmiddelen in de VT zoals we het beoogd hebben? Zo nee, waarom niet?
2. Worden de doorlooptijden van de beoordeling en het opstellen van het convenant/prijsarrangement zoals beschreven in de procedure van de VT behaald? Zo nee, waarom niet?
3. Is de huidige vorm van de indicatiecommissie werkbaar?

Voor deze evaluatie zijn verschillende bronnen gebruikt. We hebben de signalen die gedurende de VT-procedure zijn opgevangen bij partijen gebruikt als leidraad en ook de ervaringen van de betrokken ZIN medewerkers meegenomen. Er is desk research verricht en evaluatievragen zijn in interne overleggen voorgelegd aan de (plaatsvervangend) secretarissen WAR-CG, de teammanager en een adviseur weesgeneesmiddelen. Daarnaast is er een extern overleg georganiseerd met zorgverzekeraars, zijn vragen voorgelegd tijdens een ronde tafel Weesgeneesmiddelen en zijn vragen via de mail voorgelegd aan HollandBIO en VIG.

Hoofdstuk 2 bevat de belangrijkste bevindingen van evaluatievraag 1, hoofdstuk 3 de belangrijkste bevindingen van evaluatievraag 2 en hoofdstuk 4 de belangrijkste bevindingen van evaluatievraag 3. In hoofdstuk 5 is de overkoepelende conclusie weergegeven en worden de vervolgacties die het Zorginstituut inzet en de aanbevelingen voor externen opgesomd. De bijlagen bevatten achtereenvolgens een schematische weergave van de VT procedure, een gedetailleerdere uitwerking van enkele evaluatievragen, de aanpak van de evaluatie en een samenvatting van de consultatie bij partijen.

³ <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/publicatie/2019/08/27/procedure-voorwaardelijke-toelating-weesgeneesmiddelen-conditionals-exceptionals>

2 Evaluatievraag 1: Geneesmiddelen in de VT

In dit hoofdstuk beantwoorden we de volgende evaluatievraag: Krijgen we de geneesmiddelen in de VT zoals we het beoogd hebben? Zo nee, waarom niet?

Het Zorginstituut hanteert vijf selectiecriteria waarop zij toetst of een geneesmiddel geschikt is om in aanmerking te komen voor voorwaardelijke toelating:

1. Het moet een geneesmiddel betreffen dat geregistreerd is door de EMA en de status heeft van weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional*, en
2. Er moet sprake zijn van een *unmet medical need* volgens de definitie van de EMA, en
3. De fabrikant is indiener van de aanvraag en daarnaast ondersteunen een onafhankelijke onderzoeksinstelling, behandelaren en patiëntenverenigingen de indiening, en
4. Het moet mogelijk zijn om de effectiviteit te bepalen op basis van de gegevens die met het voorgestelde onderzoek verzameld zullen worden, en
5. De effectiviteit moet bepaald kunnen worden binnen de periode van voorwaardelijke toelating.

2.1 Aanmeldingen geneesmiddelen voor VT

Er zijn in totaal vijf aanmeldingen geweest voor de VT procedure (zie bijlage 2 voor gedetailleerde informatie):

- Vier geneesmiddelen zijn inmiddels de VT procedure ingestroomd (twee *conditionals* en twee weesgeneesmiddelen die ook *conditional* zijn).
- Eén geneesmiddel (weesgeneesmiddel en *exceptional*) is aangemeld door de registratiehouder, maar deze aanmelding is weer ingetrokken. De registratiehouder heeft op basis van de verkennende gesprekken besloten een andere route te kiezen. Hieruit volgt mogelijk op een later moment een VT-traject voor een deel van de populatie waarvoor het middel geregistreerd is.

Drie van de vijf geneesmiddelen zijn aangemeld na een negatieve beoordeling door het Zorginstituut, de overige twee geneesmiddelen zijn vroegtijdig ingediend.

Daarnaast bevinden drie geneesmiddelen zich in de verkenningsfase waarbij er nog geen aanvraagformulier is ingevuld:

- Voor één geneesmiddel (weesgeneesmiddel) heeft het Zorginstituut de registratiehouder geadviseerd een regulier beoordelingstraject te doorlopen (ZIN-route), aangezien het onduidelijk is voor welke subindicaties een *evidence gap* bestaat.
- Voor twee geneesmiddelen (beide weesgeneesmiddel en *conditional*) is de registratiehouder aan zet om te beslissen of de route voor de VT doorlopen zal worden.

2.2 Missende aanmeldingen voor GVS- en sluisgeneesmiddelen

Bijlage 3 bevat een overzicht van de GVS- en sluisgeneesmiddelen die negatief beoordeeld zijn door ZIN sinds de start van de VT geneesmiddelen en niet voor de VT zijn aangemeld. Geen van deze middelen komen op basis van de huidige selectiecriteria in aanmerking voor VT, waardoor we geen GVS- en sluisgeneesmiddelen missen in de VT (zie bijlage 3). Drie GVS-geneesmiddelen en één sluisgeneesmiddel kwamen niet in aanmerking omdat ze géén weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* zijn, wat op dit moment een strikt selectie criterium is voor de VT. Daarnaast kwamen drie sluisgeneesmiddelen niet in aanmerking voor de VT omdat ze niet voldeden aan de gehanteerde definitie van *unmet medical need*. Het is niet duidelijk of een VT-traject voor deze geneesmiddelen gewenst zou zijn geweest.

Conclusie: De VT procedure wordt overwogen voor alle GVS- en sluisgeneesmiddelen die binnen de selectiecriteria van de VT vallen.

2.3 **Missende aanmeldingen voor intramurale niet-sluis-geneesmiddelen**

Uit de evaluatie komt naar voren dat er mogelijk intramurale niet-sluis-geneesmiddelen zijn die voldoen aan de criteria voor VT, maar niet zijn aangemeld.

Intramurale niet-sluis-geneesmiddelen worden primair beoordeeld door de Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen (cieBAG) van ZN. Geneesmiddelen die door de beroepsgroep als veelbelovend zijn aangemerkt, maar door de cieBAG negatief beoordeeld zijn vanwege gebrek aan bewijs, kunnen door de registratiehouder bij ZIN worden aangemeld voor de VT.

In het afgelopen jaar hebben drie intramurale niet-sluis-geneesmiddelen een negatieve duiding van de zorgverzekeraars gekregen vanwege gebrek aan bewijs. Inmiddels is een VT-traject voor entrectinib (Rozlytrek®) gestart (indicatie NTRK-fusies). De andere twee geneesmiddelen voldoen aan de eerste drie criteria van de VT, maar er is geen aanvraagformulier voor de VT procedure door de registratiehouder ingediend. Of deze middelen daadwerkelijk in aanmerking komen voor de VT is onduidelijk.

Zorgverzekeraars kunnen VT-kandidaten aandragen. Daarnaast ontwikkelen zij zelf manieren om patiënten toegang te geven voor middelen met weinig bewijs, zoals de DAP en ODAP (pilot).

Uit de evaluatie blijkt dat het voor partijen niet altijd duidelijk is welke opties er zijn en welke route het meest passend is. Verder blijkt uit de evaluatie dat het bij registratiehouders vaak onduidelijk is op welke criteria intramurale niet-sluis-geneesmiddelen beoordeeld worden voorafgaand aan opname in het pakket en wie daar verantwoordelijk voor is.

Aanbeveling

Voor partijen is niet altijd duidelijk welke procedures er zijn voor intramurale niet-sluisgeneesmiddelen waarbij onzekerheid is rondom effectiviteit. Mogelijk kan een proces worden ingericht waarmee beter inzicht wordt verkregen voor welke procedure(s) een geneesmiddel in aanmerking komt en welke procedure het meest geschikt is.

2.4 **Vrijheid registratiehouders voor aanmelden geneesmiddel voor VT**

Er zijn twee momenten waarop een dossier voor VT kan worden ingediend:

- Vroegtijdige indiening:
 - a. Voorafgaand aan een beoordeling door het Zorginstituut.
 - b. Na een negatieve duiding door zorgverzekeraars op basis van onvoldoende bewijs.
- Indiening na een negatief advies of standpunt van het Zorginstituut vanwege onvoldoende bewijs.

Uit de evaluatie blijkt dat altijd een verkennend gesprek plaatsvindt tussen de registratiehouder en het Zorginstituut om de beste route voor een geneesmiddel te bespreken. ZIN kan tijdens dit verkennend gesprek de registratiehouder adviseren eerst een reguliere beoordeling te doorlopen. Dit zal het geval zijn wanneer de *evidence gap* nog niet helder is. De *evidence gap* is de lacune in kennis die er bestaat wat betreft de effectiviteit van het geneesmiddel die nodig is om vast te

kunnen stellen dat het geneesmiddel conform SWP is.

Door registratiehouders is tijdens verkennende gesprekken meermaals gevraagd of het mogelijk is om voor een geneesmiddel tegelijkertijd een VT aanvraag en een reguliere beoordeling door het Zorginstituut voor verschillende subindicaties binnen de geregistreerde indicatie in te dienen. Dit is mogelijk als voorafgaand aan de beoordeling de *evidence gap* duidelijk is. Wanneer de *evidence gap* voor één of meerdere subindicaties niet duidelijk is, dan adviseert het Zorginstituut om eerst een reguliere beoordeling te doorlopen. Na deze reguliere beoordeling – of eventueel na de eerste WAR-vergadering indien de *evidence gap* op dat moment al duidelijk is – kan voor de subindicatie(s) waarvoor het geneesmiddel (nog) niet voldoet aan SWP op basis van onvoldoende bewijs (de *evidence gap*) alsnog een aanvraag voor de VT worden gedaan. Dit heeft het voordeel dat bij de start van het VT traject de *evidence gap* duidelijk is en daarmee het VT traject sneller kan worden opgestart. Ook wordt hiermee vermeden dat onnodig een VT traject wordt gestart indien wel sprake blijkt van SWP.

Aanbeveling

Verduidelijk in de procedurebeschrijving van de VT dat een VT aanvraag pas kan worden ingediend zodra de *evidence gap* duidelijk is. Wanneer de *evidence gap* (voor één of meerdere subindicaties) onduidelijk is, dan beoordeelt het Zorginstituut eerst de gehele geregistreerde indicatie middels een reguliere beoordeling. Daarna kan voor de (sub)indicatie(s) waarvoor het geneesmiddel niet voldoet aan SWP een VT-traject aangevraagd worden. Indien de *evidence gap* voorafgaand aan een reguliere beoordeling door ZIN duidelijk is voor alle subindicaties binnen een geregistreerde indicatie, dan behoort het parallel starten van een reguliere beoordeling en het aanvragen van een VT-traject tot de mogelijkheden.

2.5 Redenen registratiehouders voor wel/geen aanmelding VT

Motivatie om geneesmiddelen aan te melden voor VT

Registratiehouders melden geneesmiddelen aan voor VT om veelbelovende geneesmiddelen, die niet kunnen instromen in het basispakket, toch beschikbaar te maken voor patiënten. De meeste registratiehouders geven daarbij aan dat ze een middel alleen aanmelden als er geen alternatieve route voor vergoeding mogelijk is. De VT wordt daarmee als 'vangnet' gezien om te zorgen dat geneesmiddelen toch vergoed worden. Daarnaast wordt genoemd dat aanmelding voor de VT de gelegenheid biedt om ervaring op te doen met de procedure en mee te denken over de vormgeving hiervan. Tot slot worden middelen door registratiehouders aangemeld om te experimenteren en om hun goede wil te laten zien. De VT wordt vanuit commercieel oogpunt niet interessant gevonden.

Knelpunten

Registratiehouders ervaren de volgende knelpunten in de procedure:

- Een onafhankelijke financiering voor de bijdrage van partijen aan het convenant ontbreekt. Er wordt veel gevraagd van patiëntenorganisaties en behandelexperts. Vooral indien niet kan worden aangesloten bij lopende internationale studies, ook bij het opstellen van het onderzoeksprotocol. Voor al deze werkzaamheden kunnen zij alleen financieel worden gecompenseerd door de registratiehouder. Hiermee vraagt de VT-regeling een financiële verbintenis tussen partijen, m.n. artsen, en de registratiehouder terwijl hun onafhankelijkheid gewaarborgd moet blijven. Er wordt

door registratiehouders benoemd dat voor toekomstige VT-trajecten een onafhankelijke, externe financiering beschikbaar zou moeten zijn, bijvoorbeeld een fonds dat door het Zorginstituut wordt beheerd.

- Eén van de selectiecriteria is dat een patiëntorganisatie mee-indiener moet zijn van het VT-dossier. Voor sommige (ultra)weesgeneesmiddelen bestaat geen patiëntenorganisatie en/of beroepsvereniging, of deze zijn niet in staat om bij te dragen aan de VT-procedure vanwege gebrek aan tijd, expertise en/of financiële middelen.
- De VT blokkeert de beschikbaarheid van vergelijkbare geneesmiddelen. Wanneer twee vergelijkbare geneesmiddelen gezamenlijk het VT-traject instromen en één van de twee stroomt het basispakket in, dan moet het VT-traject van het andere geneesmiddel gestopt worden. Dit heeft tot gevolg dat behandelaren uiteindelijk niet de, vanuit medische redenen gewenste, meerdere opties hebben om ernstig zieke patiënten te behandelen. Zorg op maat wordt daarmee minder makkelijk.

Aanbevelingen

- Blijf VWS informeren over de knelpunten die gaan over financiering van patiëntenorganisaties en beroepsgroepen bij trajecten zoals de VT en de behoefte aan een onafhankelijke, externe financiering voor dataverzameling;
- Leg vast wat de opties zijn als er geen patiëntenorganisatie of beroepsgroep is of deze niet in staat is bij te dragen aan de VT-procedure. Achterhaal of de VSOP hier een rol in kan spelen;
- Onderzoek of aanpassing van de procedure nodig is wat betreft de VT van geneesmiddelen voor dezelfde indicatie en het stoppen van de VT wanneer één van de middelen voldoet aan SWP.

Motivatie om geneesmiddelen niet aan te melden voor VT

De volgende redenen zijn door registratiehouders genoemd om af te zien van aanmelding voor VT, waar relevant is een korte reactie van het Zorginstituut toegevoegd.

- De procedure brengt te veel negatieve/onwerkbare randvoorwaarden met zich mee (waaronder de prijstransparantie) om interessant te zijn.
- Als een geneesmiddel door de EMA is goedgekeurd en in veel andere landen wordt vergoed, is het als registratiehouder niet interessant om in Nederland akkoord te gaan met extra voorwaarden.
- Het doorlopen van de VT-procedure duurt lang en is zeer arbeidsintensief. Een verbetering van de doorlooptijd is gewenst. Door bepaalde stappen parallel uit te voeren is tijds winst mogelijk, bijvoorbeeld de prijsonderhandeling en het opstellen van voorwaarden in het convenant. Registratiehouders geven aan dat de prijsonderhandeling vaak vertraagd op gang komt. Een patiëntorganisatie voegt hieraan toe dat de toegang voor patiënten tot een geneesmiddel hierdoor vertraagd wordt. *Reactie Zorginstituut:* Deze parallelle uitvoering van het komen tot een prijsarrangement en het opstellen van het convenant is onderdeel van de procedure, maar blijkt in de praktijk niet altijd parallel te verlopen.
- Daarnaast kan meer gebruik worden gemaakt van reeds lopend internationaal onderzoek. Een grote internationale studie kan immers vaker de ontbrekende resultaten leveren dan een kleine Nederlandse studie, met name in het geval van weesgeneesmiddelen. *Reactie Zorginstituut:* De mogelijkheid tot het gebruik van internationaal onderzoek staat in de procedure vermeld en wordt in twee lopende VT-trajecten toegepast.
- Het grootste deel van de uitvoeringslast is voor de registratiehouder. Fase 2 van de start tot een VT-traject is zeer arbeidsintensief (opstellen convenant en overeenkomen financieel arrangement met VWS). Daarnaast zijn er moeilijkheden ten aanzien van het dataregister. De registratiehouder heeft een regierol bij de

totstandkoming van een register met de verschillende partijen en de extra kosten moeten door de registratiehouder gedragen worden.

- Indien vooraf al duidelijk is dat er nooit voldoende patiënten behandeld kunnen worden, of de populatie te heterogeen is om SWP op populatieniveau aan te tonen, heeft het voor registratiehouders geen zin om mee te werken aan een VT-traject.
- Het VT-traject is kostbaar en kan erg lang duren (7 tot 14 jaar). Dat kan betekenen dat een geneesmiddel het grootste gedeelte van zijn patentduur 'vastzit' in de VT. Daarmee bestaat het risico dat tegen de tijd dat er voldoende bewijs is verzameld voor opname in het basispakket, er alternatieve behandelingen beschikbaar komen. Gedurende die periode moet de registratiehouder akkoord gaan met een sterk verlaagde prijs, wat het traject commercieel onaantrekkelijk maakt.
- De impliciete prijstransparantie – door de totale uitgaven aan een medicijn openbaar te maken – kan een reden zijn om een geneesmiddel niet aan te melden, mede vanwege het prijsdrukkend effect in andere landen.
- In de procedure staat "geen volwassen prijs voor een onvolwassen geneesmiddel". Dit is een uitgesproken waardeoordeel van subjectieve aard. Verder bepaalt zo'n uitspraak de toon van de onderhandeling en nodigt bij voorbaat niet uit tot het kiezen voor deze procedure.
- De prijsonderhandelingen kennen geen afgebakende termijn. Dit vormt een grote onzekerheid voor registratiehouders en draagt niet bij aan de aantrekkelijkheid van een al ingewikkelde regeling.
- Het traject geeft geen garantie voor een definitieve vergoeding.
- De procedure is complex en er bestaat nog veel onduidelijkheid bij registratiehouders (zie ook 'Onduidelijkheden over de VT procedure' hieronder).

Onduidelijkheden over de VT procedure

Registratiehouders hebben een aantal redenen aangegeven voor het niet aanmelden van een geneesmiddel voor VT, die volgens het Zorginstituut zijn veroorzaakt door onduidelijkheden in de procedure. Hieronder zal bij elk punt door het Zorginstituut uiteen worden gezet waarom het gaat om een onjuiste aanname.

- *Slechts twee tot drie middelen per jaar kunnen de VT instromen. Dat is zeer beperkt gegeven het aantal veelbelovende middelen die jaarlijks door de EMA als weesgeneesmiddel, exceptional of conditionals worden goedgekeurd.*
- Het is onjuist dat de instroom in de VT beperkt is tot drie geneesmiddelen per jaar. De begroting is gebaseerd op de verwachting dat er twee tot drie aanvragen voor voorwaardelijke toelating per jaar worden ingediend. Tot nu toe zijn er gemiddeld twee aanvragen per jaar geweest.

- *De registratiehouder moet vóóraf beslissen of ze voorgoed afziet van een reguliere beoordeling door het Zorginstituut als ze voor VT kiest.*

Als een registratiehouder zich aanmeldt voor de VT zal het Zorginstituut eerst beoordelen of er sprake is van een *evidence gap*. Indien dit het geval is, en het geneesmiddel ook aan de andere selectiecriteria voldoet, kan een onderzoeksvoorstel ingediend worden. De duur van het VT-traject wordt vooraf bepaald. Deze duur kan tussentijds niet worden verlengd. Eerder afronden van een VT-traject is echter wel mogelijk. De eindbeoordeling/herbeoordeling kan dan eerder starten dan voorafgaand aan de start van het VT-traject was beoogd.

- *De ervaring in de praktijk is dat een vroegtijdige indiening niet geaccepteerd wordt en dat een VT-procedure alleen gestart kan worden indien SWP negatief beoordeeld is. Dit kan voor onnodige vertraging in het proces leiden.*

In de procedure is dit niet zo beschreven, het staat de registratiehouder vrij om vroegtijdig of na een negatieve beoordeling van het Zorginstituut een VT-aanvraag in te dienen. In een vooroverleg of een verkennend gesprek bespreken de registratiehouder en partijen met het Zorginstituut wat de meest logische of pragmatische route is. Een belangrijke voorwaarde voor het starten van een VT-traject is dat duidelijk moet zijn wat de *evidence gap* is. Om dit te achterhalen kan

het nodig zijn om eerst een reguliere beoordeling uit te voeren.

- De tijdsduur van een traject is maximaal 7 of 14 jaar. Als er nieuwe informatie vanuit de registratiehouder komt wat mogelijk tot een positieve beoordeling kan leiden in een korter tijdsbestek dan 7-14 jaar, of die het mogelijk maken dat de reguliere vergoedingsprocedure door het Zorginstituut met succes kan worden doorlopen, dan zit een geneesmiddel 'vast' in de VT.

De registratiehouder is altijd vrij de VT vroegtijdig te stoppen en vroegtijdig een eindbeoordeling aan te vragen. Dit is mogelijk indien eerder dan verwacht het benodigde bewijs om een eindbeoordeling uit te voeren beschikbaar is. Daarnaast staan de 7 en 14 jaar voor de maximale duur van een VT-traject niet vast. Het streven is een VT-traject zo kort mogelijk te laten duren. Is het haalbaar om de pakketvraag te beantwoorden binnen 3 jaar, dan zal de duur van een VT-traject 3 jaar (of korter) zijn. Een VT-traject tussentijds verlengen behoort niet tot de mogelijkheden.

- De (mogelijke) openbaarmaking van het laatste bod door VWS, mocht de onderhandeling over een financieel arrangement niet succesvol zijn. Dit kan leiden tot onherstelbare imagoschade voor de registratiehouder. Het zou voldoende moeten zijn om alleen het feit dat 'de onderhandelingen niet succesvol konden worden afgerond', openbaar te maken.

De mogelijke openbaarmaking van het laatste bod door VWS geldt voor alle geneesmiddelen waarover onderhandeld wordt, niet specifiek voor de VT.

Daarnaast is er door registratiehouders een aantal onduidelijkheden aangegeven over de procedure. Het gaat om de volgende punten:

- Het is onvoldoende onderbouwd waarom de tijdsduur van een VT-traject maximaal 7 of 14 jaar is.
- De splitsing tussen stroom 1 en stroom 2 trajecten is erg rigide (maximaal 7 vs. maximaal 14 jaar). Het is onduidelijk waarom de tijdsduur van deze trajecten zo expliciet is.
- Het is onvoldoende onderbouwd waarom het niet wenselijk is om een eenmalige verlenging van een VT-traject toe te staan.
- De rol van ZIN en VWS is onduidelijk voor registratiehouders. ZIN geeft aan dat zij en VWS formeel geen partij zijn van een convenant. Tegelijkertijd biedt ZIN aan hierover te adviseren en een startbijeenkomst te willen organiseren.
- Het is onduidelijk hoe ZIN een inschatting maakt of het convenant voldoende waarborgen biedt voor een passende uitvoering en beëindiging van het VT-traject. Dit vormt een grote onzekerheid omdat er geen transparante criteria hierover zijn opgesteld.

Aanbevelingen

- Verduidelijk de procesbeschrijving waar nodig en besteed aandacht aan andere vormen van informatie-uitwisseling over de procedure, bijvoorbeeld via een FAQ op de website of een (periodieke) webinar.
- Vraag VWS om te kijken welke belemmeringen er zijn om de prijsonderhandelingen direct na benoemen van een geneesmiddel als potentiële kandidaat voor de VT geneesmiddelen te starten.

2.6

Positie van registratiehouders t.o.v. vroegtijdige indieningsprocedure

Registratiehouders geven aan dat ze zich alleen zullen aanmelden voor de VT wanneer er geen alternatieve route meer mogelijk is. Hieruit valt op te maken dat de meeste registratiehouders eerst een reguliere beoordeling willen doorlopen voordat VT een optie wordt. Daarnaast is in de VT-procedure de mogelijkheid van een vroegtijdige indiening beschreven. De ervaring van één van de registratiehouders is echter dat een vroegtijdige indiening niet geaccepteerd wordt

en dat een VT-procedure alleen gestart kan worden indien SWP negatief beoordeeld is. In dit specifieke geval was de *evidence gap* nog niet duidelijk (zie ook paragraaf 2.4). Eén van de middelen die momenteel in de VT is opgenomen – het geneesmiddel Natpar® – is wel door middel van de vroegtijdige indieningsprocedure aangemeld, aangezien de *evidence gap* al duidelijk was.

2.7 **Geschiktheid aangemelde geneesmiddelen als potentiële kandidaat voor VT**
Tot nu toe zijn er nog geen geneesmiddelen aangemeld die uiteindelijk niet geschikt zijn bevonden als potentiële kandidaat voor VT.

2.8 **Procedure bij aanmelding tweede geneesmiddel met dezelfde indicatie**
De *conditionals* larotrectinib en entrectinib zijn geregistreerd voor (ongeveer) dezelfde indicatie en zijn in 2021 tegelijk ingestroomd in de VT. Het is nog niet voorgekomen dat een geneesmiddel is aangemeld voor een indicatie waarvoor al eerder een geneesmiddel in de VT was ingestroomd. Mogelijk kan dit in de toekomst wel voorkomen. Het is denkbaar dat het starten van een VT onderzoek voor een tweede geneesmiddel voor dezelfde indicatie invloed heeft op de inclusie van het initiële VT onderzoek dat is gestart. Het is bijvoorbeeld mogelijk dat de vooraf bepaalde patiëntaantallen van het initiële VT onderzoek niet meer (binnen de periode van de VT) kunnen worden behaald of dat er selectie optreedt m.b.t. welke patiënt welk geneesmiddel krijgt op basis van patiëntkarakteristieken. In dat geval is het essentieel dat partijen samenwerken om voldoende patiëntaantallen te waarborgen. Op dit moment is dat niet in de procedure opgenomen.

Eén van de selectiecriteria om voor VT in aanmerking te komen, is dat er sprake moet zijn van een *unmet medical need* volgens de definitie van de EMA. De EMA definieert een *unmet medical need* als een aandoening waarvoor geen bevredigende methode van diagnose, preventie of behandeling bestaat. Waar al wel een behandeling bestaat, moet de nieuwe behandeling een groot therapeutisch voordeel opleveren voor aangedane patiënten. Daarnaast gaat het Zorginstituut na of er in de periode na de initiële markttoelating een alternatieve behandeling voor deze aandoening op de markt is verschenen die voldoet aan SWP. Is dat niet het geval, dan is er volgens het Zorginstituut nog steeds sprake van een onvervulde behandelbehoefte bij de indicatie waarvoor het geneesmiddel geregistreerd is. Het kan voorkomen dat er voor een bepaalde indicatie een geneesmiddel beschikbaar komt met een veronderstelde betere werking voor bijvoorbeeld een subgroep van patiënten. Deze geneesmiddelen kunnen op dit moment niet in de VT komen omdat er al een alternatief is dat voldoet aan SWP, of een lopend VT traject stopt als een ander geneesmiddel voor dezelfde indicatie wel voldoet aan SWP. Indien we deze geneesmiddelen toch toegang willen geven tot de VT, dient het criterium van '*unmet medical need*' volgens de huidige definitie aangepast te worden in de procedure. Het is op dit moment nog niet duidelijk of dit wenselijk is omdat daarmee de afbakening van de VT verbreed wordt.

Aanbevelingen

- Maak beleid om middelen voor eenzelfde indicatie aan de VT te kunnen laten deelnemen waarmee gewaarborgd wordt dat beide VT-trajecten succesvol kunnen worden doorlopen;
- Onderzoek of de definitie van *unmet medical need* aanpassing behoeft.

3 Evaluatievraag 2: Doorlooptijden

In dit hoofdstuk beantwoorden we de volgende evaluatievraag: Worden de doorlooptijden van de beoordeling en het opstellen van het convenant/prijsarrangement zoals beschreven in de procedure van de VT behaald? Zo nee, waarom niet?

Het indienen van een VT dossier kan op de volgende momenten gebeuren:

- Vroegtijdige indiening:
 - a. Voorafgaand aan een beoordeling door het Zorginstituut;
 - b. Voorafgaand aan of na een negatieve duiding door zorgverzekeraars op basis van onvoldoende bewijs.
- Indiening na een negatief advies of standpunt van het Zorginstituut vanwege onvoldoende bewijs.

Binnen de procedure tot start VT traject is de gestreefde maximale doorlooptijd van Fase 1 (selectie interventies) zes maanden in het geval van vroegtijdige indiening. De gestreefde maximale doorlooptijd na een negatief advies door het Zorginstituut is vier maanden. De gestreefde maximale doorlooptijd van Fase 2 (opstellen convenant en prijsarrangement) bedraagt zes maanden. In totaal hebben vier registratiehouders de procedure tot start van een VT-traject doorlopen. In bijlage 4 zijn de doorlooptijden van deze geneesmiddelen weergegeven.

Het blijkt dat de gestreefde maximale doorlooptijd van Fase 1 voor vroegtijdige indiening (zes maanden) haalbaar is. Voor geneesmiddelen die instromen na een negatief advies dat meer dan zes maanden geleden werd uitgebracht door ZIN, blijkt meer tijd nodig te zijn dan de gestreefde vier maanden om na te gaan of de *evidence gap* nog steeds up-to-date is (maximaal twee maanden extra).

Aanbeveling

Verleng de gestreefde maximale doorlooptijd voor Fase 1 bij geneesmiddelen die instromen na een negatief advies, dat meer dan zes maanden geleden door het ZIN gegeven is, met twee maanden.

De doorlooptijd van Fase 2 (streefwaarde zes maanden) werd niet altijd behaald. Daar zijn verschillende redenen voor:

- Partijen laten het opstellen van het convenant liggen. Bijvoorbeeld omdat ze eerst de afronding van het prijsarrangement willen afwachten. Om binnen zes maanden fase 2 te doorlopen is het noodzakelijk dat partijen direct beginnen met het opstellen van het convenant.
- In het modelconvenant stond niet dat de beoordelingsbrief van de METC een vereiste bijlage is. Dit kostte een van de registratiehouders extra tijd om het convenant te kunnen finaliseren.
- Het eerste bod van het Bureau Financiële Arrangementen geeft vertraging in het proces. Dit werd drie tot 4,5 maand na de adviesbrief van ZIN uitgebracht. Nadat het eerste bod is uitgebracht, werd in alle gevallen na drie tot vier maanden een financieel arrangement bereikt. Dit valt ruim binnen de streefwaarde van zes maanden die voor Fase 2 is afgesproken.

Aanbevelingen

- Start direct nadat een geneesmiddel is aangewezen als potentiële kandidaat voor de VT met het opstellen van een financieel arrangement. Daartoe informeert het Zorginstituut VWS tijdig dat er mogelijk een potentiële kandidaat aan komt;
- Start nadat een geneesmiddel is aangewezen als potentiële kandidaat voor de VT geneesmiddelen direct met het opstellen van het convenant, wacht het prijsarrangement niet af.

Zodra larotrectinib en entrectinib waren aangemerkt als potentiële kandidaat, waren de doorlooptijden kort. Dit komt doordat deze twee geneesmiddelen een alternatief pad hebben bewandeld waarbij fase 1 (beoordelen onderzoeksvoorstel) niet van toepassing was en fase 2 (opstellen convenant en prijsarrangement) direct van start ging nadat de geneesmiddelen waren aangemerkt als potentiële kandidaat. Daarnaast is voorafgaand aan de indiening van de dossiers door partijen veel voorwerk verricht. Het Zorginstituut was bij dit traject in de lead, omdat er geen onderzoeksvoorstel kon worden geformuleerd en daardoor tijdelijke verruiming van de procedure nodig was. Dit zien wij vooralsnog als een uitzonderingssituatie. De tijdelijke verruiming van de procedure was een van de redenen waarom larotrectinib en entrectinib niet direct voor VT in aanmerking konden komen en patiënten op toegang tot deze middelen hebben moeten wachten.

4 Evaluatievraag 3: Indicatiecommissie

In dit hoofdstuk beantwoorden we de volgende evaluatievraag: Is de huidige vorm van de indicatiecommissie werkbaar?

Om gepast gebruik van zorg te borgen, is in het proces van de VT vastgelegd dat er een indicatiecommissie wordt opgesteld. De indicatiecommissie adviseert de behandelend arts en zorgverzekeraar of de betreffende patiënt (nog) aan de start- en stopcriteria voldoet om de behandeling met het geneesmiddel te starten of voort te zetten. De VT procedure zegt hierover het volgende: *"Bij de samenstelling van een indicatiecommissie is het van belang dat er een goede verhouding bestaat tussen expertise en onafhankelijkheid. Een indicatiecommissie dient minimaal te bestaan uit een onafhankelijk voorzitter, enkele inhoudelijk experts en enkele onafhankelijke deskundigen. Er zijn geen afgevaardigden namens de patiënten of zorgverzekeraars vertegenwoordigd in een indicatiecommissie. Het ledenaantal dient oneven te zijn. Het advies van de indicatiecommissie dient door een meerderheid van het aantal leden gedragen te worden. In geval van een zeer zeldzame aandoening kan worden overwogen een internationale indicatiecommissie samen te stellen. Het expertisecentrum doet in overleg met de patiëntenvereniging en de beroepsgroep een voorstel voor de samenstelling van de indicatiecommissie. De kosten hiervoor dienen door partijen zelf gedragen te worden."*

Uit de evaluatie blijkt dat er signalen zijn dat de expertisecentra en beroepsgroepen financiering nodig hebben om de taken rondom de indicatiecommissie uit te voeren. Betrokkenen ervaren het deelnemen aan de indicatiecommissie over het algemeen als positief, maar tijdrovend. Zonder financiering is het lastig deel te nemen, naast alle andere taken en verantwoordelijkheden. Met name bij aandoeningen waarvoor meerdere expertisecentra bestaan, kost het veel tijd en moeite om de werkzaamheden binnen de indicatiecommissie te verrichten. Omdat de VT nog in de opstartfase zit, is het voor het Zorginstituut op dit moment niet duidelijk hoeveel tijd leden van een indicatiecommissie precies kwijt zijn aan deelname aan een VT-traject. Het financieringsprobleem speelt breder, bijv. ook bij het opstellen van de weesgeneesmiddel arrangementen.

Daarnaast blijkt het lastig de onafhankelijkheid van de indicatiecommissie te waarborgen, aangezien artsen voor hun aanvullende taken, bijvoorbeeld in een indicatiecommissie of bij het opstellen van het convenant, financieel gecompenseerd kunnen worden door de registratiehouder. In de praktijk is de rol van een onafhankelijk voorzitter voor de indicatiecommissie lastig, omdat een dergelijke voorzitter vaak onvoldoende affiniteit heeft met de voorliggende problematiek. Omdat er bij zeldzame aandoeningen weinig experts zijn is de kans groot dat personen in de indicatiecommissie in het verleden en/of het heden samenwerken met de farma in andere trajecten.

Het Zorginstituut geeft aan dat de samenstelling van de indicatiecommissie zoals in de VT procedure is opgenomen, het 'ideale plaatje' weerspiegelt. De eisen hieromtrent zijn echter niet wettelijk vastgelegd. Het is vooral van belang dat er meerdere mensen met een kritische blik betrokken zijn, waarvan liefst ook een onafhankelijke persoon.

Aanbeveling

Houd de eisen omtrent onafhankelijkheid van de indicatiecommissie werkbaar. Waarborg vooral de kritische blik.

5 Conclusie en vervolgacties

5.1 Conclusie

Uit de evaluatie komt naar voren dat er in de afgelopen twee jaar vier onderzoeksvoorstellen zijn ingediend voor de VT procedure. Alle vier deze geneesmiddelen zijn inmiddels de VT procedure ingestroomd. Daarnaast bevinden twee geneesmiddelen zich momenteel in de verkennende fase. Alle GVS- en sluisgeneesmiddelen die in aanmerking zouden kunnen komen voor de VT zijn gesignaleerd met de huidige werkwijze. Er zijn tot nu toe geen geneesmiddelen officieel aangemeld voor VT die niet geschikt zijn bevonden als potentiële kandidaat. Dit komt mede door de verkennende gesprekken die ZIN voert met de registratiehouders, waarin geadviseerd wordt wel of geen aanmelding te doen op basis van de VT criteria.

Registratiehouders zijn vrij een geneesmiddel in te dienen voor VT, maar het Zorginstituut adviseert wel over de manier waarop dit proces het beste doorlopen kan worden middels het verkennend gesprek.

Registratiehouders zien de VT procedure vooral als 'vangnet' als er geen alternatieve routes beschikbaar zijn om patiënten toegang te geven tot veelbelovende geneesmiddelen. Het Zorginstituut merkt op dat dit ook is waar de VT geneesmiddelen voor bedoeld is. Veelbelovende middelen die anders niet in het pakket zouden kunnen instromen, omdat ze (nog) niet voldoen aan SWP, krijgen de kans om gedurende een VT traject toch vergoed te worden en in onderzoeksverband de pakketwaardigheid aan te tonen. De VT procedure wordt echter door sommige registratiehouders, en mogelijk ook andere partijen, als complex, langdurig, arbeidsintensief en commercieel oninteressant ervaren. De registratiehouders noemen enkele knelpunten in de procedure: het ontbreken van onafhankelijke financiering voor het uitvoeren van de procedure, het ontbreken van een patiënten organisatie en/of beroepsvereniging voor sommige (ultra)-weesgeneesmiddelen en de procedure blokkeert de beschikbaarheid van vergelijkbare geneesmiddelen in de VT. Daarnaast is er bij registratiehouders veel onduidelijkheid over de procedure.

De gestreefde maximale doorlooptijd van fase 1 voor geneesmiddelen die instromen na een negatief advies blijkt te kort indien het negatieve advies van ZIN meer dan zes maanden geleden is. Het opnieuw beoordelen van de *evidence gap* kost maximaal twee maanden extra. Partijen ervaren problemen bij het behalen van de gestreefde maximale doorlooptijd van Fase 2. Dit komt voornamelijk doordat bij twee potentiële VT-kandidaten een eerste voorstel voor een financieel arrangement vanuit VWS lang op zich liet wachten en er door een van deze partijen te lang gewacht werd met het opstellen van het convenant.

Het is denkbaar dat in de toekomst meerdere geneesmiddelen voor eenzelfde indicatie zich aanmelden voor een VT traject. Op dit moment is in de procedure niet uitgewerkt hoe met deze situatie om te gaan.

Partijen ervaren problemen bij het regelen van de financiën en het waarborgen van de onafhankelijkheid van de indicatiecommissie. Er vinden op dit moment gesprekken plaats met o.a. VWS om een oplossing te vinden voor het financieringsprobleem. Het Zorginstituut acht het van belang dat bij het samenstellen van de indicatiecommissie de kritische blik wordt gewaarborgd.

5.2 Vervolgacties en aanbevelingen

Op basis van de resultaten van deze eerste evaluatie van de uitvoering van de VT procedure, wordt door het Zorginstituut een aantal vervolgacties ingezet, te weten:

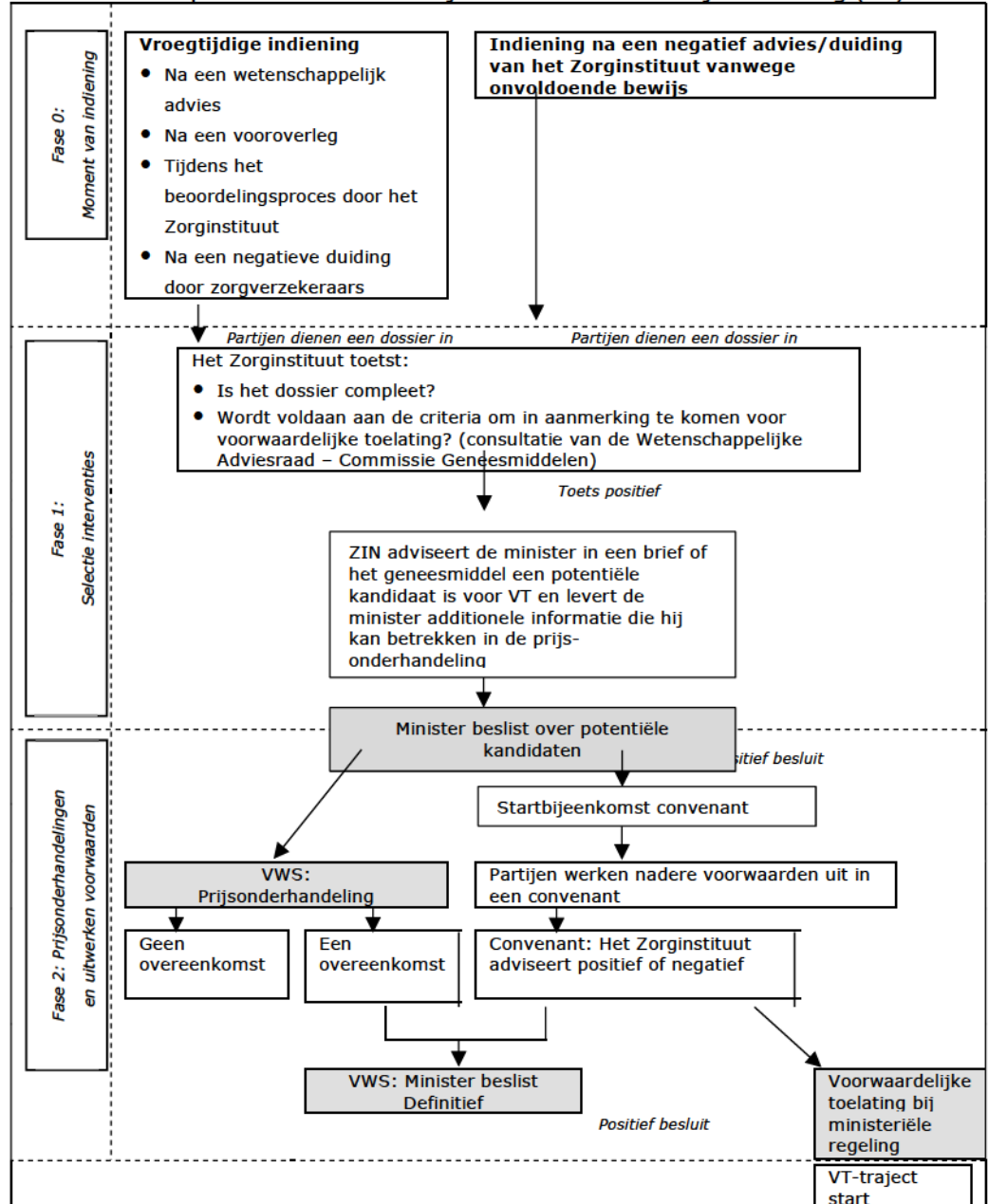
- In samenwerking met ZN geven we duidelijkheid over de samenhang tussen de bestaande procedures t.a.v. de route tot vergoeding van de intramurale niet-sluis-geneesmiddelen waarbij onzekerheid is over de effectiviteit, zoals (O)DAP en VT.
- We maken beleid om middelen voor eenzelfde indicatie aan de VT te kunnen laten deelnemen waarmee gewaarborgd wordt dat beide VT-trajecten succesvol kunnen worden doorlopen. Onderdeel daarvan is dat we onderzoeken of aanpassing van de definitie van *unmet medical need* – één van de selectiecriteria – nodig is.
- Om de gestreefde doorlooptijden te behalen, adviseren we VWS direct nadat een geneesmiddel is aangewezen als potentiële kandidaat voor de VT geneesmiddelen te starten met het opstellen van een financieel arrangement. Daartoe informeert het Zorginstituut VWS tijdig dat er mogelijk een potentiële kandidaat aan komt. Daarnaast adviseren we partijen direct te starten met het opstellen van het convenant en niet eerst het prijsarrangement af te wachten;
- We onderzoeken of aanpassing van de eisen rondom de indicatiecommissie de werkbaarheid voor commissieleden kan vergroten zonder dat hierbij de kritische blik verloren gaat;
- We nemen de procedurebeschrijving door om te na te gaan welke onduidelijke punten aangescherpt kunnen worden en welke aanpassingen nodig zijn.

5.3 Toekomstige evaluatie

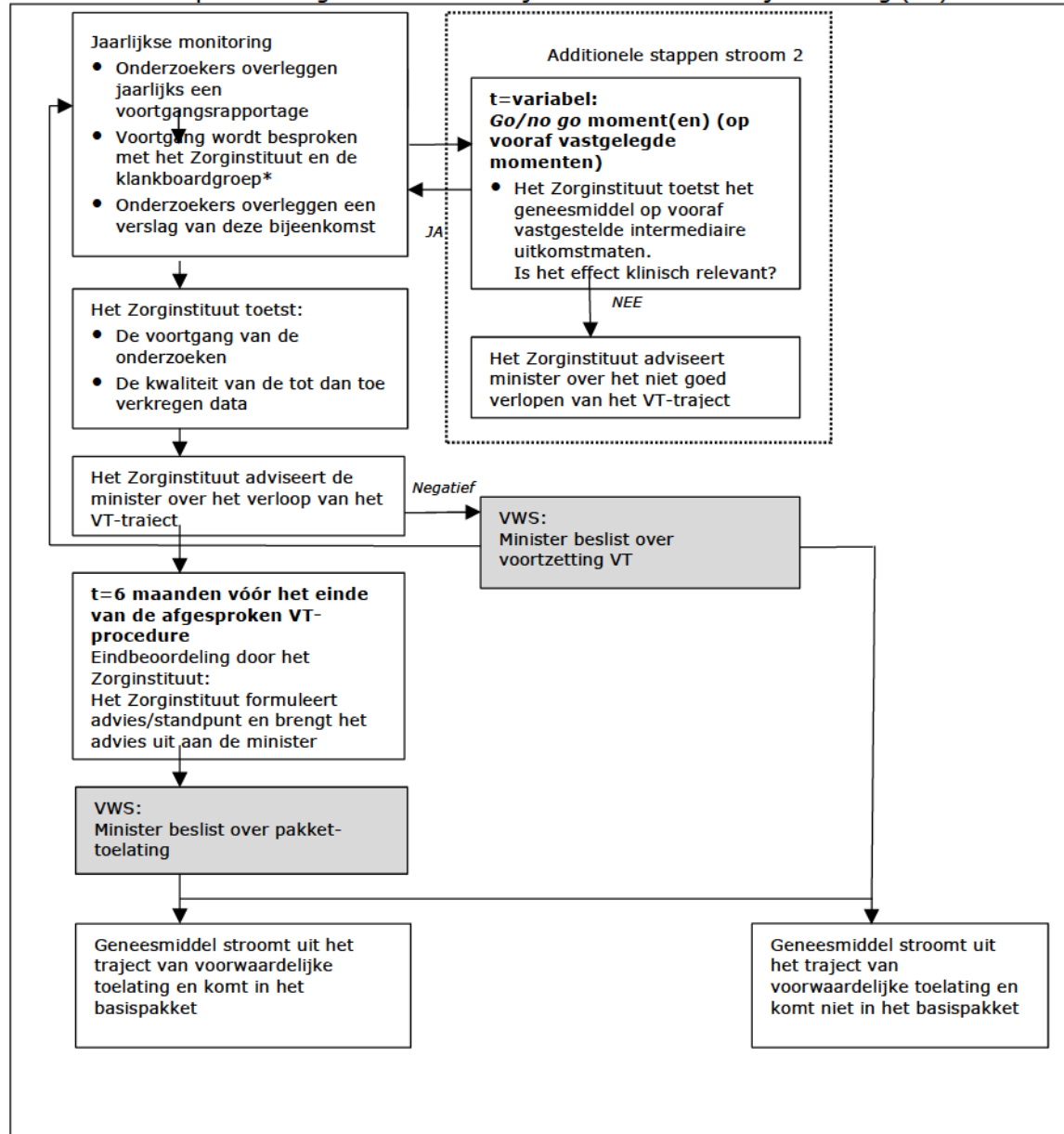
De uitvoering van de VT procedure wordt elke twee jaar geëvalueerd. De volgende evaluatie vindt plaats in 2023. Voorafgaand aan de volgende evaluatie worden de evaluatievragen opnieuw onder de loep genomen en waar nodig aangevuld. We verwachten de knelpunten die uit deze eerste evaluatie naar voren zijn gekomen opnieuw te onderzoeken. Verder verwachten wij het doorlopen van fase 2 van de VT procedure te kunnen evalueren, aangezien hier tegen die tijd ervaring mee is opgedaan voor een aantal middelen.

Bijlage 1 Proces VTG

Stroomschema procedure tot start traject voor voorwaardelijke toelating (VT)



Stroomschema procedure gedurende een traject van voorwaardelijk toelating (VT)



: * De klankbordgroep bestaat uit een vertegenwoordiging van elke bij dit convenant betrokken partij.

Bijlage 2 Aanmeldingen van geneesmiddelen voor VT

Geneesmiddel	Type registratie	Type indiening
<i>Geneesmiddelen in de VT</i>		
Larotrectinib (Vitrakvi®) (NTRK indicatie)	<i>Conditional</i>	Aanmelding na negatieve beoordeling ZIN
Entrectinib (Rozlytrek®) (NTRK indicatie)	<i>Conditional</i>	Aangedragen door zorgverzekeraars
rhPTH 1-84 (Natpar®)	Weesgeneesmiddel en <i>conditional</i>	Vroegtijdige indiening
Ataluren (Translarna®)	Weesgeneesmiddel en <i>conditional</i>	Aanmelding na negatieve beoordeling ZIN
<i>Recent VT-traject aangevraagd, maar de registratiehouder wil iets anders</i>		
	Weesgeneesmiddel en <i>exceptional</i>	Aanmelding na negatieve beoordeling ZIN
<i>Geneesmiddelen in verkenningsfase, nog geen aanvraagformulier ingevuld</i>		
	Weesgeneesmiddel	Verkenning voor vroegtijdige indiening voor deel van geregistreerde indicatie of na volledige beoordeling
	Weesgeneesmiddel en <i>conditional</i>	Verkenning voor vroegtijdige indiening (status onbekend)
	Weesgeneesmiddel en <i>conditional</i>	Verkenning voor vroegtijdige indiening

Bijlage 3 Geneesmiddelen met negatieve beoordeling door ZIN

GVS-middelen met negatieve beoordeling door ZIN

GVS-middelen met negatief advies	Reden niet in VT geneesmiddelen
Crisaborole (Staquis®) Ferrimaltol (Feraccru®) Hydrokinine (Inhibin®)	Geen weesgeneesmiddel, <i>conditional of exceptional</i>
Mexiletine (Namuscla®) Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met Kalydeco® Tafamidis (Vyndaqel®) Trametinib (Tafinlar®+ Mekinist®)	Wel SWP, andere reden voor negatief advies
Racecadortil (Hidrasec®)	Dossier ingetrokken door registratiehouder, behandelaren zien geen plek

Sluisgeneesmiddelen met negatieve beoordeling door ZIN

Sluisgeneesmiddelen met negatieve beoordeling	Reden
Avelumab (Bavencio®) in combinatie met axitinib	Geen weesgeneesmiddel, <i>conditional of exceptional</i>
Ibrutinib (Imbruvica®) (CLL-indicatie, subgroep: Fitte patiënten ≤65-70 jaar met een gemuteerd IGHV zonder del17p of TP53 mutatie) Tisagenlecleucel (Kymriah®) (r/r DLBCL) Entrectinib (Rozlytrek®) (ROS1 indicatie)	Geen <i>unmet medical need</i> In januari 2022 concludeerde het Zorginstituut na een herbeoordeling dat Kymriah® voldoet aan SWP. Het Zorginstituut adviseert de minister van VWS om te onderhandelen over de prijs voordat het middel wordt opgenomen in het basispakket.

Bijlage 4 Doorlooptijden van de procedure tot start van het VT-traject

Geneesmiddel	Duur fase 1		Duur fase 2	
	Dossier ingediend	Adviesbrief ZIN potentiële kandidaat	Adviesbrief ZIN potentiële kandidaat + akkoord minister start fase 2	Datum vervolgadvis naar de minister
Ataluren (Translarna®) Indiening na negatief advies	10/6/2020 Van 27 juli – 3 sept klokstop	24/11/2020	24/11/2020 12/1/2021 (1,5 maand na adviesbrief ZIN)	07/10/2021
<i>Doorlooptijd</i>	~5 maanden <i>Opmerking:</i> Bij een VT-aanvraag na een negatief advies is de maximale doorlooptijd van Fase 1 4 maanden. Aangezien dit VT-traject werd aangevraagd 2,5 jaar na het negatieve advies van ZIN (28/11/2017), is een doorlooptijd van 6 maanden verklaarbaar. Er moet namelijk eerst bekeken worden of de <i>evidence gap</i> die is beschreven in het FT-rapport nog steeds <i>up-to-date</i> is.		<ul style="list-style-type: none"> • >9,5 maand na adviesbrief ZIN • >8 maanden na akkoord minister • >5 maanden na startbijeenkomst convenant <p><i>Convenant:</i> De registratiehouder wilde niet beginnen met het opstellen van het convenant voordat het prijsarrangement rond was. Op 26 april adviseerde ZIN de partijen om toch te starten met het convenant. Het convenant was op 4 oktober definitief.</p> <p><i>Financieel arrangement:</i> Half april kreeg de registratiehouder een eerste voorstel van VWS (ongeveer 4,5 maand na de adviesbrief van ZIN en ongeveer 3 maanden na akkoord van de minister). Dit heeft vertragend gewerkt. Ongeveer 3 maanden later (22/7/2021) werd een positief onderhandelresultaat van het prijsarrangement bereikt.</p>	

Geneesmiddel	Duur fase 1		Duur fase 2	
	Dossier ingediend	Adviesbrief ZIN potentiële kandidaat	Adviesbrief ZIN potentiële kandidaat + akkoord minister start fase 2	Datum vervolgadvis naar de minister
rhPTH 1-84 (Natpar®) Vroegtijdige indiening	23/9/2020	21/12/ 2020	21/12/2020 1/2/2021 (Bijna 1,5 maand na adviesbrief ZIN)	06/10/2021
<i>Doorlooptijd</i>	~3 maanden <i>Opmerking:</i> De doorlooptijd van 6 maanden die geldt voor een vroegtijdige indiening is behaald.		<ul style="list-style-type: none"> • >8 maanden na adviesbrief ZIN • >7 maanden na akkoord minister • I.v.m. vakantieperiode is de startbijeenkomst convenant komen te vervallen <p><i>Convenant:</i> Op 3/8/2021 was de tekst van het convenant klaar, maar een bijlage ontbrak nog en het convenant was pas begin oktober definitief.</p> <p><i>Financieel arrangement:</i> In de tweede helft van maart ontving de registratiehouder een eerste voorstel van VWS (ongeveer 3 maanden na de adviesbrief van ZIN en ongeveer 1,5 maand na akkoord van de minister). Dit heeft vertragend gewerkt. Bijna 4 maanden later (10/7/2021) was het financieel arrangement rond.</p>	

Geneesmiddel	Duur fase 1		Duur fase 2	
	Dossier ingediend	Adviesbrief ZIN potentiële kandidaat	Adviesbrief ZIN potentiële kandidaat + akkoord minister start fase 2	Datum vervolgadvis naar de minister
Larotrectinib (Vitrakvi®) Indiening na negatief advies) Entrectinib (Rozlytrek®) Vroegtijdige indiening	L: 17/2/2021 E: 25/2/2021	10/3/2021	10/3/2021 1/4/2021 (Binnen een maand na adviesbrief ZIN)	16/8/2021
<i>Doorlooptijd</i>	<1 maand <i>Opmerking:</i> Een bespreking van een onderzoeksvoorstel door de WAR was in dit bijzondere geval niet aan de orde. Vandaar dat de doorlooptijd zeer kort is.		<ul style="list-style-type: none"> • 5 maanden na adviesbrief ZIN • 4,5 maand na akkoord minister • 6 maanden na startbijeenkomst convenant <p><i>Convenant:</i> ZIN was in dit bijzondere geval in de lead met het opstellen van het convenant. Dit convenant was in april klaar, maar aangezien er wijzigingen in het protocol nodig waren om ook een kinderziekenhuis toe te voegen en het prijsarrangement nog niet rond was, is besloten hierop te wachten voor de ondertekening. N.B. De startbijeenkomst voor het convenant vond al plaats voordat ZIN een positief advies aan de minister had uitgebracht over potentiële kandidaat (12/2/2021).</p> <p><i>Financieel arrangement:</i> In de eerste helft van april ontving de registratiehouder een eerste voorstel van VWS (ongeveer 1 maand na de adviesbrief van ZIN en ongeveer enkele dagen na akkoord van de minister). Voltooid op 4/8/2021 (ongeveer 5 maanden na adviesbrief ZIN en ongeveer 4 maanden na akkoord minister).</p>	

Bijlage 5 Aanpak van evaluatie

Evaluatievraag 1: Geneesmiddelen in de VT

Deskresearch

- Aanmeldingen voor VT zijn in kaart gebracht.
- Alle GVS- en sluisgeneesmiddelen zijn in kaart gebracht, gecheckt op criteria voor de VT en vergeleken met de aanmeldingen voor de VT.
- Signalen die gedurende de VT procedure zijn opgevangen bij partijen zijn bijgehouden en voor deze evaluatie gebruikt. Ook eigen ervaringen van de ZIN medewerkers betrokken bij de VT procedure zijn meegenomen.

Intern kwalitatief onderzoek bij secretarissen WAR-CG en teammanager

- Lijst met GVS- en sluisgeneesmiddelen en of deze voldoen aan VT is intern gedeeld voor een check op juistheid.
- In twee interne overleggen zijn de volgende vragen besproken:
 - Zijn er GVS- of sluisgeneesmiddelen bekend die vermoedelijk wel aan de criteria voor VT voldoen, maar niet zijn aangemeld?
 - Zijn er door zorgverzekeraars open instroom geneesmiddelen aangewezen die niet voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk, maar mogelijk wel in aanmerking komen voor VT?
 - In hoeverre is een partij vrij een geneesmiddel aan te melden voor VT?
 - Hoe is omgegaan met de beoordeling van een ingediend geneesmiddel met dezelfde indicatie voor VT als een eerder ingediend geneesmiddel voor de VT?

Extern kwalitatief onderzoek

- In een overleg met zorgverzekeraars is de volgende vraag voorgelegd:
 - Zijn er door zorgverzekeraars open instroom geneesmiddelen aangewezen die niet voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk, maar mogelijk wel in aanmerking komen voor VT?
- Aan VIG en HollandBIO zijn de volgende vragen voorgelegd:
 - Wat was de motivatie van hun achterban om geneesmiddelen wel of niet aan te melden voor de VT?
 - Hoe kijkt hun achterban aan tegen de procedure waarin een aanvraag voor de VT vroegtijdig (na wetenschappelijk advies, na vooroverleg of na negatieve duiding door zorgverzekeraars vanwege onvoldoende bewijs) óf na een negatief advies of duiding van het Zorginstituut vanwege onvoldoende bewijs kan worden ingediend? Ervaren zij hierbij knelpunten?

Evaluatievraag 2: Doorlooptijden

Deskresearch

De evaluatie van de doorlooptijden is uitgevoerd op basis van de opgedane ervaringen tijdens het doorlopen van het proces in de afgelopen twee jaar binnen het Zorginstituut.

Evaluatievraag 3: Indicatiecommissie

Deskresearch

Gedurende het proces van VT de afgelopen twee jaar hebben de ZIN medewerkers die hierbij betrokken zijn al gesprekken gevoerd met behandelaren, beroepsgroepen en VWS. De informatie die in deze gesprekken is opgehaald, is gebruikt in de evaluatie.

Intern kwalitatief onderzoek

Er is gesproken met een collega-adviseur weesgeneesmiddelen over deze kwestie. Deze collega is betrokken bij de monitor weesgeneesmiddelen.

Extern kwalitatief onderzoek bij Ronde Tafel Weesgeneesmiddelen

Het Zorginstituut heeft in een vergadering van de Ronde Tafel Weesgeneesmiddelen de volgende vragen voorgelegd ter bespreking:

- Wat zijn de positieve effecten van het instellen van indicatiecommissies bij de VT en de weesgeneesmiddelarrangementen?
- Welke knelpunten worden ervaren bij het opstellen en uitvoeren van de indicatiecommissies?
- Het Zorginstituut vraagt om onafhankelijke experts deel te laten nemen aan de indicatiecommissie, is dit haalbaar?
- Partijen moeten de financiering van de indicatiecommissie, beroepsgroep/ expertisecentra onderling regelen, vormt dit momenteel een probleem? Zo ja, bij hoeveel indicatiecommissies/dossiers speelt dit en hoe is dit nu ingericht?
- Kan de onafhankelijkheid worden gewaarborgd wanneer partijen de bekostiging onderling moeten regelen? In hoeverre heeft dit invloed op belangenverstremgeling in de toekomst?
- Is de waarborg van onafhankelijkheid via een convenant voldoende om belangenverstremgeling in de toekomst te voorkomen? Zijn er andere manieren om belangenverstremgeling te voorkomen.

Bijlage 6 Samenvatting van commentaar op consultatie

Partij	Commentaar	Reactie Zorginstituut
Algemeen		
Bayer B.V.	De belangrijkste ervaringen en knelpunten worden reeds beschreven in het conceptrapport en daar sluit ik mij volledig bij aan. Ik vind het goed te lezen dat de procedure verder verbeterd gaat worden middels de beschreven aanbevelingen.	
HollandBIO	In aanloop naar de evaluatie zijn ons twee specifieke vragen gesteld: de motivatie om geneesmiddelen wel of niet aan te melden voor de VT, en de ervaringen met de nieuwe VT procedure. Onze antwoorden lezen we goed terug in het evaluatierapport.	
Takeda	Het rapport geeft een volledig beeld van de ervaringen, bezwaren en verbeterpunten die wij ook zien in de procedure.	
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	Allereerst willen we het Zorginstituut Nederland complimenteren: er is zorgvuldig geluisterd naar veldpartijen. De knelpunten die leven zijn goed geïdentificeerd. De VIG waardeert het dat ZIN vervolgstappen heeft gedefinieerd naar aanleiding van onze opmerkingen over de langdurige en onduidelijke VT-procedure en de gevolgen voor middelen die voor eenzelfde indicatie aan de VT willen deelnemen. De VIG is echter van mening dat deze vervolgstappen nog niet ver genoeg gaan om de toegang tot geneesmiddelen te waarborgen of te verbeteren.	
NVALT	Het is een lijvig, maar duidelijk rapport. De knelpunten	

	en aanbevelingen zijn duidelijk beschreven.	
Prinses Máxima Centrum (PMC)	Degelijk en belangrijk werk waar ik geen aanvullingen op heb, behalve een kleinigheid onder bijlage 3.	
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	In zijn algemeenheid zijn conclusies op basis van 4 producten niet heel erg goed te verantwoorden, temeer daar een van beide procedures een product betrof dat al veel langer geleden beoordeeld is en daarmee een beetje atypisch. Daarnaast zijn larotrectinib en entrectinib voor precies dezelfde indicatie in een gezamenlijke VT procedure gevat.	
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	Noch beroepsgroepen noch patiëntenorganisaties zijn specifiek geraadpleegd voor deze evaluatie. Het Zorginstituut vaart op signalen die zij lopende het traject opgepikt hebben. Dit geeft een onvolledig beeld.	Deze eerste evaluatie richt zich op de ervaring met de uitvoering van de procedure die gaat over de start naar een VT-traject (samenstellen VT-dossier, opstellen convenant en prijsarrangement, samenstellen indicatiecommissie) en de overwegingen van registratiehouders – de hoofdindieners van een VT-dossier – om wel of niet een VT-traject te starten.
Spierziekten Nederland	We waarderen het dat de signalen en ervaringen vanuit de verschillende partijen gedurende VT procedures goed zijn meegenomen in dit rapport. Daardoor herkennen we veel aandachts- en knelpunten op basis van onze eigen ervaringen.	
Samenvatting		
VWS	Tekstueel: "Voor deze middelen <i>kan het lastig zijn (snel) bewijs te verzamelen over effectiviteit, ...</i> "	Suggestie overgenomen. Ook in hoofdstuk 1.
VWS	Tekstueel: "... waardoor patiënten toch nog in aanmerking kunnen komen voor vergoeding van deze veelbelovende geneesmiddelen vanuit het basispakket, <i>mits er aan de voorwaarden van de VT voldaan wordt.</i> "	Suggestie overgenomen. Ook in hoofdstuk 1.

2.2. Missende aanmeldingen voor GVS- en sluisgeneesmiddelen		
Vereniging voor Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	De VIG merkt op dat verschillende aanbevelingen niet in het concluderende hoofdstuk en de samenvatting staan als vervolgacties.	Dit is nu rechtgetrokken.
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	Geconcludeerd wordt dat er op basis van de huidige selectiecriteria geen GVS- en sluismiddelen missen in de VT. In bijlage 5 bij evaluatievraag 1 staat dat alle GVS- en sluismiddelen in kaart zijn gebracht. Wat was de bron van deze lijst en welke periode betrof het?	Bij het secretariaat van de WAR is een lijst opgevraagd van alle GVS- en sluisgeneesmiddelen die tussen 2019 en 2021 zijn beoordeeld door het Zorginstituut.
2.3 Missende aanmeldingen voor intramurale niet-sluis-geneesmiddelen		
HollandBIO	We onderstrepen de constatering dat het voor registratiehouders vaak onduidelijk is op welke criteria intramurale niet-sluis-geneesmiddelen worden beoordeeld voorafgaand aan opname in het pakket en wie daarvoor verantwoordelijk is. De vervolgactie om in samenwerking met ZN duidelijkheid te geven over de samenhang tussen de bestaande procedures, zoals het DAP en VT, juichen we toe. Het DAP is een mooi voorbeeld van zorg op maat, echter ook de verdeling van het financiële risico behoeft maatwerk. Het is voor ons onduidelijk op basis waarvan de termijn van vier maanden (waarin de rekening van de behandeling voor de registratiehouder is) is vastgesteld. Deze termijn moet volgens ons per procedure, in samenspraak met de betrokken partijen, worden vastgesteld.	Uw opmerking gaat specifiek over de DAP. Hier gaat het Zorginstituut niet over. De tekst die gaat over de DAP is daarom ingekort in het definitieve rapport.
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG); Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK); Spierziekten Nederland; VWS	Verschiedende partijen merken op dat de DAP in het conceptrapport onterecht worden neergezet als een soort VT of een onderdeel van de VT. Dit roept vragen op.	Om verwarring te voorkomen is ervoor gekozen de tekst die gaat over de DAP grotendeels te verwijderen. De DAP is een procedure van de zorgverzekeraars. Niet van ZIN.
Nederlandse Federatie van	Tekstueel: Entrectinib heeft twee indicaties, een voor	In de derde alinea van deze paragraaf is

Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	NTRK-fusies en een voor ROS-mutaties in NSCLC. Dit onderscheid graag toevoegen.	toegevoegd dat het gaat om de indicatie NTRK-fusies.
VWS	Nuancering t.a.v. cemiplimab in de DAP: dit gaat om een specifieke indicatie (melanoom).	Deze tekst is inmiddels verwijderd, omdat de tekst over de DAP is ingekort in het definitieve rapport.
2.4 Vrijheid registratiehouders voor aanmelden geneesmiddel voor VT		
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	Fase 1 mag 6 maanden duren. Als de <i>evidence gap</i> niet helder is gaat aan de VT procedure een beoordelingstraject vooraf, die minimaal 6 maanden duurt (de reguliere beoordeling van ZINL). Dat zou in de evaluatie van deze regeling op zijn minst uitdrukkelijker benoemd moeten worden. Voor patiënten levert het een extra vertraging op en vragen wij ons af of dit deel van de procedure niet versneld kan worden.	Eén van de selectiecriteria is dat op het eind van de procedure de pakketvraag beantwoord moet kunnen worden. Om dat te kunnen inschatten moet de <i>evidence gap</i> duidelijk zijn. Aan het eind van paragraaf 2.4 is toegevoegd waarom het Zorginstituut hiervoor kiest.
Spierziekten Nederland	In de aanbeveling staat dat wanneer de <i>evidence gap</i> onduidelijk is het ZIN eerst de gehele geregistreerde indicatie beoordeelt middels een reguliere beoordeling. Betekent dit dat eerst de gehele procedure gewacht moet worden alvorens men een VT-procedure kan starten? Na de eerste WAR-vergadering zal ons inziens al duidelijk zijn of er sprake is van een <i>evidence gap</i> of niet. Kan men op dat moment dan meteen starten met een VT procedure. Dit kan aanzienlijke tijdswinst opleveren. Nu is het zo dat de patiënten die 'buiten de boot' vallen voor de reguliere vergoeding opnieuw lange tijd moeten wachten totdat een VT-regeling rond is.	Als hier na de eerste WAR-vergadering geen onzekerheid meer over is, dan is de <i>evidence gap</i> op dat moment al duidelijk en kan vanaf dat moment een VT-aanvraag worden ingediend. Dit is toegevoegd aan paragraaf 2.4 van dit rapport en we passen dit aan in de procedure.
2.5 Redenen registratiehouders voor wel/geen aanmelding VT		
<i>Vertraagde toegang voor de patiënt</i>		
Nederlandse Federatie van	Een van de belangrijke items van VT is het onderzoek	Dat de procedure arbeidsintensief en

Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	dat aanvullende <i>evidence</i> moet opleveren om aan het eind de SWP vast te stellen. Er moet heel veel werk verzet worden, dat kost veel tijd en levert vertraging voor toegang voor patiënten. Wij zouden dit item graag aan de evaluatie toegevoegd zien.	langdurig is wordt benoemd in paragraaf 2.5. Hieraan is toegevoegd dat ook het opstellen van het onderzoeksprotocol veel tijd kost en dat de toegang voor patiënten daardoor wordt vertraagd.
<i>Tijdsinvestering en vergoeding</i>		
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	In het rapport is wel aandacht voor de tijdsinvestering/kosten gemoeid bij behandelaars en patiëntenorganisaties voor de ondertekening van het convenant, maar niet voor het veel tijdsintensievere traject van het protocol opstellen dat daaraan voorafgaat.	Dit punt is toegevoegd aan paragraaf 2.5.
NVALT	De tijdsinvestering van de leden van de indicatiecommissie vraagt om een financiële vergoeding. Ik kan me voorstellen dat het ZIN inderdaad geen uitspraak kan doen over de hoogte van deze vergoeding, maar te denken valt aan declaraties op uurbasis.	
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	Ten aanzien van de rol van patiëntenorganisaties wordt in het conceptrapport de aanbeveling gegeven VWS te blijven informeren over de knelpunten die gaan over financiering van patiëntenorganisaties en beroepsgroepen en de behoefte aan een onafhankelijke, externe financiering voor dataverzameling. Daarmee gaat het conceptrapport voorbij aan het knelpunt. Welke ambitie, en op welke termijn, heeft het ZIN om een onafhankelijke, externe financiering mogelijk te maken?	ZIN gaat niet over de financiering van patiëntenorganisaties en beroepsgroepen. Wat ZIN wel kan doen is VWS blijven informeren over dit knelpunt. Dat is dan ook wat we doen.
<i>Mogelijke rol VSOP</i>		
Spierziekten Nederland	In de aanbeveling staat een mogelijke rol voor de VSOP als er geen patiëntenorganisatie is die kan	

	participeren in de VT procedure. Dat vinden wij een heel goed idee. Het komt overeen met de rol die de PatiëntenFederatie vervult m.b.t. inbreng van patiëntenperspectief in de Richtlijnen van de agenda van de Federatie Medisch Specialisten als er geen patiëntenorganisatie is die deze rol kan vervullen. Wij ondersteunen deze aanbeveling.	
<i>Financieel arrangement</i>		
Bayer B.V.	Een sterk verlaagde prijs via een financieel arrangement is voorwaarde om de VT te starten. De rationale voor deze sterk verlaagde prijs is de onzekerheid in de therapeutische waarde of effectiviteit van het desbetreffende middel. In specifieke gevallen kan een <i>risk sharing agreement</i> (bijvoorbeeld in de vorm van een <i>pay for performance</i>) deze onzekerheid volledig wegnemen. VWS heeft weinig expertise op het gebied van passende betaalmodellen om deze onzekerheid weg te nemen. Ik zou willen adviseren om het Zorginstituut hier een voornamere rol in te geven, bijvoorbeeld door het adviseren van een potentiële te hanteren (mits uiteraard er duidelijk meetbare uitkomsten zijn om per patiënt te beoordelen of een behandeling effectief is).	Het Zorginstituut gaat niet over het financiële arrangement. We zullen uw voorstel voorleggen aan VWS.
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	In het conceptrapport worden redenen van registratiehouders genoemd om af te zien van aanmelding voor VT. Een van de punten betreft het uitgangspunt van de prijsonderhandelingen "geen volwassen prijs voor een onvolwassen product." Daar komt nog de (mogelijke) openbaarmaking van het laatste bod door VWS bij, mocht de onderhandeling over een financieel arrangement niet succesvol zijn,	De zin 'een onvolwassen prijs voor een onvolwassen product' past het Zorginstituut aan in de procedure. Openbaarmaking van de totale uitgaven van het geneesmiddel is een randvoorwaarde van de VT. De mogelijke openbaarmaking van het laatste bod door VWS geldt voor alle geneesmiddelen waarover onderhandeld

	alsmede de openbaarmaking van de totale uitgaven van het geneesmiddel indien tot een financieel arrangement is gekomen (hetgeen leidt tot een impliciete prijstransparantie). Op deze punten wordt in het conceptrapport ten onrechte niet verder ingegaan.	wordt, niet specifiek voor de VT.
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	De VIG is het niet eens met het gekozen uitgangspunt voor de prijsonderhandelingen. Het betreft hier immers geneesmiddelen met een handelsvergunning. Voor weesgeneesmiddelen en de <i>conditionals</i> heeft de EMA vastgesteld dat de geneesmiddelen effectief zijn. Voor <i>exceptionals</i> geldt dat de effectiviteit onder normale omstandigheden niet kan worden aangetoond. Dit rechtvaardigt niet de eis in de VT-regeling van een "onvolwassen" prijs. Een eerlijke marktprijs zou het uitgangspunt moeten zijn. Volgens de VIG is het wenselijk om de voorwaarden die een groot struikelblok vormen om deel te nemen aan de VT-regeling – i.e. het uitgangspunt van een onvolwassen product met een onvolwassen prijs en de indirecte prijstransparantie – te schrappen.	De zin 'een onvolwassen prijs voor een onvolwassen product' wordt aangepast. Het beoordelingskader van het Zorginstituut wijkt af van het beoordelingskader van de EMA. De EMA maakt de afweging of de voordelen van een geneesmiddel opwegen tegen de nadelen. Het Zorginstituut beoordeelt of het geneesmiddel in aanmerking komt voor opname in het basispakket. Het Zorginstituut beoordeelt de relatieve effectiviteit. Daarvoor dient het geneesmiddel te voldoen aan het wettelijke criterium SWP. Hierdoor kan het zo zijn dat het oordeel van het Zorginstituut afwijkt van het oordeel van de EMA.
VWS	Een mogelijk knelpunt: In algemene zin is het voor ons altijd informatief om een schatting te hebben van de behandelkosten en aantal patiënten op het moment dat een middel door het Zorginstituut als VT kandidaat wordt voorgedragen aan de minister, hoewel die informatie tegelijkertijd niet altijd bekend is.	Het Zorginstituut streeft ernaar deze informatie bij het advies over de potentie van een kandidaat mee te geven. Het is juist dat deze informatie niet altijd voorhanden is.
VWS	Een van de redenen om niet deel te nemen aan de VT: <i>"De prijsonderhandelingen kennen geen afgebakende termijn. Dit vormt een grote onzekerheid voor registratiehouders en draagt niet bij aan de aantrekkelijkheid van een al ingewikkelde regeling."</i> Er	Dat is juist. We zullen in de procedure aangeven dat het een streeftijd is. Dat neemt niet weg dat het opstellen van het convenant en het eerste bod van het prijsarrangement direct gestart kunnen worden nadat de

	is toch wel een streeftijd van 6 maanden van het convenant plus de onderhandeling (parallel)?	minister een geneesmiddel heeft aangewezen als kandidaat voor de VT.
<i>Transparantie van de nettoprijs</i>		
Bayer B.V.	Transparantie van de nettoprijs: het is ons onduidelijk waarom het budget van de VT per geneesmiddel getoond moet worden in de begroting en niet voor alle participerende geneesmiddelen samen. Transparantie van de prijs is namelijk een belangrijk knelpunt voor aanmelding voor een VT-traject en is ook lastig te verkopen bij de hoofdkantoren omdat dit mogelijk een internationale impact kan hebben.	De procedure rondom het financiële arrangement en de transparantie van de prijs valt niet onder de verantwoordelijkheid van het Zorginstituut maar VWS. We zullen uw vraag doorgeven aan VWS.
<i>Convenant</i>		
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	Ten aanzien van de toetsing van de kwaliteit van het convenant staat dat ZIN een inschatting doet of het conceptconvenant voldoende waarborgen biedt voor een passende uitvoering en beëindiging van het VT-traject. Er staat echter nergens hoe ZIN deze inschatting maakt. Dit vormt een grote onzekerheid omdat er geen toetsingscriteria bekend zijn. In hoeverre wordt dit punt meegenomen in het aanscherpen van de procedures?	Het Zorginstituut zal in de procedure beschrijven hoe de convenant wordt getoetst door ZIN.
<i>Duur van het VT-traject</i>		
NVALT	Waarom is de duur van de (volledige) VT 7 tot 14 jaar? Ik kan me voorstellen dat de duur van de VT vooral afhankelijk is van het aantal patiënten dat met het betreffende medicijn wordt behandeld, c.q. afhankelijk van de ervaring die met het middel wordt opgedaan.	De VT dient zo kort mogelijk te zijn, maar tegelijkertijd lang genoeg om de pakketvraag te kunnen beantwoorden. Het onderscheid tussen stroom 1 (maximaal 7 jaar) en stroom 2 (maximaal 14 jaar) verduidelijken we in de procedure.
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	In het conceptrapport wordt beschreven dat indien het haalbaar is om de pakketvraag te beantwoorden binnen 3 jaar, de duur van een VT-traject maximaal 3	Dit is maatwerk en zal per geneesmiddel verschillen. Partijen dienen een onderzoeksvorstel in en op basis daarvan

	jaar is. Wordt dit vooraf vastgelegd zodat fabrikanten tijdig rekening kunnen houden met een duur van maximaal 3 jaar?	wordt de duur van het VT-traject bepaald. ZIN kan partijen hierover adviseren. Dit zullen we verduidelijken in de procedure.
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	In het conceptrapport wordt terecht aangegeven dat de geneesmiddelen 'vast' komen te zitten in de VT. Doordat onvoldoende maatwerk mogelijk is voor weesgeneesmiddelen lopen deze middelen vast. Er moet daarom meer ruimte komen voor een vergoedingsbesluit op basis van een meer open instroom of intra-individuele effectiviteitsbeoordeling in plaats van een vergoedingsbesluit op basis van bewijsvoering op populatieniveau. Wij denken hierover graag mee. De VIG pleit voor een toekomstbestendige beoordeling en pakkettoelating van (wees)geneesmiddelen in het reguliere toegangstraject. Graag verwijst de VIG hierbij naar onze eerdere communicatie om hier gezamenlijk de schouders onder te zetten.	Het gaat hier om de evaluatie van de VT. De opmerking gaat over het beoordelingskader en valt buiten de scope.
<i>Beantwoorden van de pakketvraag</i>		
HollandBIO	Wij pleiten nogmaals om het vaststellen van SWP op individueel niveau mogelijk te maken en denken hier graag over mee.	Het gaat hier om de evaluatie van de VT. De opmerking gaat over het beoordelingskader en valt buiten de scope.
<i>Beschikbare budget</i>		
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	De financiering voor de VT is enkel voor 2 à 3 middelen per jaar mogelijk, hetgeen zeer beperkt is gegeven het aantal veelbelovende middelen dat jaarlijks door de EMA als weesgeneesmiddelen, <i>conditionals</i> of <i>exceptionals</i> wordt goedgekeurd.	Bij het ingaan van de procedure is ingeschat dat jaarlijks 2 à 3 middelen zullen instromen. Op basis daarvan is een budget beschikbaar gemaakt. Na 5 jaar evalueert VWS of dit budget voldoende is. Zo niet, dan kan dit worden aangepast. Vooralsnog zijn er echter geen aanwijzingen dat het budget ontoereikend is. Er is dan ook geen sprake

		van een wachtrij.
<i>Informatiebijeenkomst</i>		
HollandBIO	Wij vinden een informatiebijeenkomst waarin partijen vragen kunnen stellen over onduidelijkheden in de VT procedure een goed idee. Wanneer we hierbij kunnen helpen, doen we dat heel graag.	
<i>Algemeen</i>		
VWS	Binnen de context van de knelpunten vragen wij ons af of ZIN zelf ook aandachtspunten ziet ten aanzien van zijn eigen rol.	Wij zien verschillende punten die verbeterd kunnen worden en waarbij het Zorginstituut aan zet is om die verbeteringen waar te maken. Daarvoor verwijzen we met name naar de aanbevelingen die worden gedaan in paragraaf 2.5.
2.8 Procedure bij aanmelding tweede geneesmiddel met dezelfde indicatie		
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	Wij zijn het eens met de conclusie dat gekeken moet worden naar verruiming van de opties in dit geval.	
Spierziekten Nederland	In de aanbeveling staat dat er onderzoek of beleid nodig is om middelen voor eenzelfde indicatie aan VT te laten deelnemen. Dit is heel belangrijk, zie ook de huidige situatie binnen de indicatie SMA. Maar het is voor ons ook heel belangrijk dat het duidelijk is welke partij de regie heeft in deze situaties. Er mist nu een probleemeigenaar waardoor men op elkaar wacht en deze trajecten onnodig lang duren.	We nemen uw opmerking over wie de probleemeigenaar is mee in ons onderzoek naar of nieuw beleid in deze situaties nodig is.
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	In het conceptrapport wordt omschreven dat een probleem kan ontstaan als een nieuw medicijn beschikbaar komt binnen een indicatie waarvoor al een medicijn in de VT-regeling zit. Ofwel een tweede medicijn dat wel voldoet aan SWP en daarmee zal instromen in het verzekerde pakket. Voor het eerste medicijn is het dan echter lastig om alsnog SWP aan te	We nemen deze argumenten mee in het onderzoek of nieuw beleid nodig is.

	tonen omdat het onderzoek 'leegloopt'. Er is ook een scenario waarbij het tweede medicijn ook niet aan SWP voldoet, maar waarbij er niet genoeg patiënten beschikbaar zijn voor twee VT-regelingen. Zeker bij zeldzame ziektes is dat een realistisch scenario. Er is dan een risico dat beide medicijnen geen SWP kunnen aantonen – en dus niet breed beschikbaar komen.	
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	Bij twee mogelijke VT-medicijnen binnen één indicatie is maar één juiste oplossing: beide medicijnen komen in aanmerking voor reguliere vergoeding en 'de markt' kan vervolgens zijn werk doen. Het is aan de beroepsgroep om te bepalen of deze medicijnen meerwaarde bieden, welk medicijn de voorkeur geniet in welke situatie en onder welke voorwaarden ze kunnen worden voorgeschreven.	Hierbij wordt voorbijgegaan aan het feit dat beide geneesmiddelen vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet voldoen aan SWP. Dit voorstel is daarom niet haalbaar.
Hoofdstuk 3: Evaluatievraag 2: Doorlooptijden		
<i>Fase 0: voorafgaand aan ingediend aanmeldformulier</i>		
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	In de conclusies t.a.v. larotrectinib/entrectinib wordt de indruk gewekt dat de procedure voorspoedig en binnen de tijdslijnen verlopen is. Strikt gesproken is dat wellicht correct, maar het gehele traject tussen marktautorisatie en uiteindelijke start van de behandeling van patiënten in het VT geeft een veel minder rooskleurig beeld. Dit was 2 jaar voor larotrectinib en 1 jaar voor entrectinib. In het evaluatierapport moet uitgelegd worden. Voor patiënten is bovenstaand tijdsplan in elk geval onacceptabel lang. Voor ons gevoel was de lange duur van het alternatieve fase 1 traject vooral te wijten aan onduidelijkheden rondom de door ZINL gewenste extra <i>evidence</i> die tijdens de duur van de VT verzameld moet	Het is correct dat larotrectinib en entrectinib al langere tijd geregistreerd waren en dat toegang tot beide middelen voor patiënten een lange aanloop kende. Deze evaluatie richt zich echter op de uitvoering van de procedure van de VT geneesmiddelen en deze procedure verliep voorspoedig. In het rapport is toegevoegd dat de aanloop naar Fase 1 van de procedure een jaar duurde. In het rapport wordt dit nu uitgelegd. En tijdelijke verruiming van de procedure was nodig om een VT-traject voor larotrectinib en entrectinib mogelijk te maken. Dit kostte tijd.

	gaan worden en door onderhandelingen tussen veldpartijen over wie waar welke data zou moeten verzamelen.	
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	In het conceptrapport ontbreekt een analyse hoelang na het verkrijgen van de handelsvergunning deze VT-middelen beschikbaar zijn gekomen voor de Nederlandse patiënten; wordt dit in de evaluatie van 2023 meegenomen?	De evaluatie gaat over de uitvoering van de VT. Het is aan partijen om een aanvraag voor VT te doen bij het Zorginstituut. De tijd tussen marktoelating en VT-aanvraag behoort daarom niet tot evaluatie van deze procedure.
<i>Fase 1: Doorlooptijd indiening na een negatief advies door het Zorginstituut</i>		
HollandBIO	Bij HollandBIO willen we nieuwe behandelingen sneller en beter van lab naar patiënt brengen. Echter, de aanbeveling om de maximale doorlooptijd voor fase 1 met twee maanden te verlengen voor geneesmiddelen die instromen na een negatief advies, dat meer dan zes maanden geleden door ZIN is gegeven, zal er in de praktijk voor zorgen dat behandelingen juist later beschikbaar zijn voor patiënten. Wij zouden graag zien dat de mogelijkheid om processen en procedures te optimaliseren ook wordt onderzocht. Daarbij kan het helpen om rollen en verantwoordelijkheden zo expliciet mogelijk te maken.	Het Zorginstituut streeft naar een zo snel mogelijke doorloop van de procedure. Mocht een advies sneller te schrijven zijn, dan zal fase 1 korter dan 6 maanden duren. Als een product langer dan 6 maanden geleden beoordeeld is, blijkt het Zorginstituut niet altijd binnen 4 maanden een advies uit te kunnen brengen. Vandaar de verruiming.
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	"De maximale doorlooptijd van fase 1 voor geneesmiddelen die instromen na een negatief advies blijkt te kort indien het negatieve advies van ZIN meer dan zes maanden geleden is. Het opnieuw beoordelen van de <i>evidence gap</i> kost twee maanden extra." Gebaseerd op één traject?	Deze 2 maanden extra zal niet in alle gevallen nodig zijn. Maar het Zorginstituut kan niet garanderen, gelet op deze ervaring, dat dit altijd het geval gaat zijn.
<i>Fase 2: Doorlooptijden financiële arrangementen</i>		
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	De VIG waardeert het te lezen dat wordt aanbevolen dat zo snel mogelijk wordt gestart met het opstellen	Uit de evaluatie blijkt dat de financiële arrangementen na het eerste bod binnen 4

	<p>van een financieel arrangement. De prijsonderhandelingen kennen echter geen afgebakende termijn wat een grote onzekerheid vormt. In hoeverre is het mogelijk hier een termijn aan te koppelen?</p>	<p>maanden waren afgerond. Het Zorginstituut ziet daarom geen reden om de noodzaak van een afgebakende termijn voor de prijsonderhandeling te onderzoeken. Voor nu zou het voldoende moeten zijn dat VWS zo snel mogelijk start met het uitbrengen van een eerste bod.</p>
VWS	<p>In het evaluatierapport wordt (terecht) opgemerkt dat vanuit VWS de start van de onderhandelingen voor de eerste VT middelen relatief laat op gang is gekomen, wat komt doordat VWS nog wat zoekende was naar de invulling van de voorwaarde 'een sterk verlaagde prijs' en de allocatie van het beschikbare budget. Onzes inziens hebben de onderhandelingen echter niet geleid tot een vertraging van het proces, wat soms gesuggereerd lijkt te worden. De onderhandelingen van alle vier middelen waren gelijktijdig met het convenant of al eerder afgerond. In het geval van Translarna heeft de registratiehouder er bovendien voor gekozen om het convenant 'on hold' te zetten tot dat prijsonderhandelingen waren afgerond. Volgens de procedure dienen deze processen gelijktijdig te lopen. In het rapport staat "<i>Het eerste bod van het Bureau Financiële Arrangementen geeft vertraging in het proces.</i>" Wij kunnen ons hier niet in vinden en zien hier graag een nuancering.</p>	<p>Dit staat reeds beschreven in hoofdstuk 3. Er is nu extra benadrukt dat als de onderhandelingen eenmaal op gang komen deze in alle gevallen binnen 6 maanden zijn afgerond.</p>
VWS	<p>De ervaring van VWS is dat de convenanten in zijn algemeenheid wel parallel liepen aan de onderhandelingen aangezien de onderhandelingen al waren afgerond ten tijde van de afronding van het convenant. Naar welke casus wordt gerefereerd bij</p>	<p>Met name de casus ataluren. De registratiehouder wilde eerst het prijsarrangement afwachten alvorens te starten met het opstellen van het convenant. Zowel het niet direct starten met het</p>

	'maar blijkt in de praktijk niet altijd parallel te verlopen'?	opstellen van het convenant als het eerste bod dat 4,5 maand na de adviesbrief van ZIN aan de minister werd uitgebracht, hebben verdragend gewerkt. Bij rhPTH 1-84 duurde het 3 maanden voordat de registratiehouder het eerste bod kreeg. Het is nu anders geformuleerd in het rapport.
<i>Fase 1 en 2</i>		
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	ZINL heeft bij laro-/entrectinib een belangrijke rol gespeeld bij het opstellen van het convenant. Dit heeft deze stap aanzienlijk versneld en de vraag is of ZINL deze rol ook zou moeten vervullen bij andere, toekomstige VT trajecten.	In hoofdstuk 3 staat dat het Zorginstituut vanwege verruiming van de procedure bij dit traject in de lead was. Dit zien wij vooralsnog als een uitzonderingssituatie.
VWS	Binnen de context van de doorlooptijden vragen wij ons af of ZIN zelf ook aandachtspunten ziet ten aanzien van zijn eigen rol.	Het Zorginstituut constateert dat voor geneesmiddelen die instromen na een negatief advies dat meer dan zes maanden geleden werd uitgebracht, meer tijd nodig is dan vier maanden om na te gaan of de <i>evidence gap</i> nog steeds up-to-date is (maximaal twee maanden extra). De overige streeftijden heeft het Zorginstituut behaald. Het Zorginstituut streeft naar doorlooptijden die zo kort mogelijk zijn. Daartoe kan het Zorginstituut partijen tijdig informeren over de start van de volgende fase en de actiepunten die daarbij horen.
VWS	Wanneer het over de doorlooptijden van de VT-procedure gaat, kan onzes inziens nog wat duidelijker benoemd worden dat dit gestreefde doorlooptijden zijn, en geen 'harde' doorlooptijden.	Dit is aangepast in hoofdstuk 3.
<i>Andere verdragende factoren</i>		

Spierziekten Nederland	Uit de praktijken weten we dat de onderhandeling en afstemming tussen fabrikant en het ziekenhuis waar de behandeling gaat plaatsvinden over zaken als verzekeringen, risico's, spillage, kosten ziekenhuisbehandeling, enz. tot vertraging kan leiden. Ook hier zou gekeken moeten worden of dit verbeterd kan worden ook als is het waarschijnlijk geen formeel onderdeel van de VT.	We zullen dit opnemen in de procedure als aandachtspunt voor partijen die deelnemen aan een VT-traject.
Hoofdstuk 4: Evaluatievraag 3: Indicatiecommissie		
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	Een extra moeilijkheid is ook dat er voor echte zeldzame aandoeningen maar heel weinig experts zijn. Dit zijn de behandelaars in het expert centrum en daarmee dus QQ ook de uitvoerders van de VT. Zij zouden ook de (enige) aangewezen personen zijn voor de indicatiecommissie en in het verleden (en/of het heden) werken zij vaak samen met de farma in andere trajecten omdat zij nu eenmaal het enige expertise centrum in NL bemensen.	Dit punt is toegevoegd aan hoofdstuk 4.
NVALT	Terecht wordt gesteld dat de onafhankelijkheid van de leden soms lastig zal zijn; aangezien voor de beoordeling experts nodig zijn, die in veel gevallen ook specialisten zullen zijn die patiënten met het betreffende middel (willen) behandelen.	
Bijlage 3		
Prinses Máxima Centrum (PMC)	Tisagenlecleucel is wel toegelaten voor patiënten t/m 25 jaar met refractaire ALL, inderdaad (nog) niet voor patiënten met andere aandoeningen (met name lymfomen).	Dit is correct opgemerkt. Ondertussen heeft de registratiehouder van Kymriah een herbeoordeling aangevraagd en concludeert het Zorginstituut dat Kymriah ook voor de groep met r/r DLBCL voldoet aan SWP. Dit is aangepast in bijlage 3.

Bijlage 4: Doorlooptijden van de procedure tot start van het VT-traject		
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)	Eerlijke berichtgeving door ZINL zou bij de doorlooptijden voor larotrectinib en entrectinib in fase 1 moeten vermelden dat er een alternatieve route voor fase 1 is gevolgd die geduurd heeft van maart 2020 (conceptadvies WAR t.a.v. SWP) tot februari 2021 (adviesbrief naar minister). Dit rapport geeft de incorrecte voorstelling van zaken dat het allemaal super gladjes is verlopen en het tegendeel is waar.	Bijlage 4 geeft een overzicht van de start van een VT-aanvraag tot start van de VT-procedure. Om larotrectinib en entrectinib deel te kunnen laten nemen aan de VT-procedure was verruiming van de VT-procedure nodig. Hierdoor kon de start van de aanvraag pas later plaatsvinden. Dit staat nu beter uitgelegd in hoofdstuk 3.
Takeda	"Convenant: De registratiehouder startte niet direct met het opstellen van het convenant. Op 3/8/3031 was de tekst van eht convenant klaar, maar een bijlage ontbrak nog en het convenant was pas begin oktober gereed." Dat is niet juist. Takeda is meteen in november 2020 het overleg met partijen gestart om het convenant op te stellen. Omdat pas in de zomer van 2021 duidelijk werd dat de beoordelingsbrief van de METC een bijlage bij het convenant moest zijn, is vertraging opgetreden. In het modelconvenant stond de beoordelingsbrief van de METC niet als vereiste bijlage vermeld. Wij stellen voor deze tekst te wijzigen in: "Convenant: Op 3/8/2021 was de tekst van het convenant klaar, maar door omstandigheden ontbrak een bijlage nog zodat het convenant pas begin oktober definitief kon worden getekend en ingediend."	In de procedure en het modelconvenant zal worden opgenomen dat de beoordelingsbrief van de METC, indien van toepassing, een vereiste bijlage bij het convenant is.
VWS	Ataluren: "Half april kreeg de registratiehouder een eerste voorstel van VWS (ongeveer 4,5 maand na de adviesbrief van ZIN en ongeveer 3 maanden na akkoord van de minister). Dit heeft vertragend gewerkt. Ongeveer 3 maanden later (22/7/2021) werd een positief onderhandelresultaat van het	Het eerst bod kwam 4,5 maand na de adviesbrief van het Zorginstituut aan de minister. Op aandringen van het Zorginstituut zijn partijen eerder gestart met het opstellen van het convenant. Aan beide kanten is laat gestart. Het streven is om onderhandeling en

	<p><i>prijsarrangement bereikt.</i>” Waarom heeft dit vertragend gewerkt? Naar onze mening was het een vertragende factor dat de fabrikant pas verder ging met het convenant ná het bereiken van een prijsovereenkomst.</p>	<p>opstellen van het convenant van begin af aan parallel te laten verlopen zodat de kans zo klein mogelijk is dat één van de twee processen een vertragend effect heeft. Bij de prijsonderhandelingen is VWS aan zet om hier mee te starten en bij het convenant is dit de registratiehouder zelf.</p>
Overig		
Takeda	<p>Alhoewel deze evaluatie slechts gaat over Fase 1 en Fase 2 van de VT, en u in het evaluatierapport al aangeeft na te denken over een passender beoordeling voor weesgeneesmiddelen, hechten wij eraan aan te geven dat we ons zorgen maken over de evaluatie van de resultaten van de VT's. Bij weesgeneesmiddelen is het genereren van wetenschappelijke <i>evidence</i> ter onderbouwing van SWP juist het cruciale struikelblok; patiëntpopulaties zijn zeer klein en bovendien vaak heterogeen. Er moet daarom meer ruimte komen voor een vergoedingsbesluit bijvoorbeeld op basis van een intra-individuele effectiviteitsbeoordeling door klinische experts i.c.m. een indicatiescommissie, in plaats van een vergoedingsbesluit op basis van bewijsvoering op populatieniveau. Wij denken hierover graag mee en hebben concrete casuïstiek beschikbaar.</p>	<p>Het doel van de VT geneesmiddelen is veelbelovende geneesmiddelen toegankelijk maken voor patiënten met een onvervulde behandelbehoefte en verzamelen van bewijs om aan het einde van de VT de pakketvraag te kunnen beantwoorden. Hiervoor zal maatwerk nodig zijn. We nodigen u uit voor een verkennend gesprek om uw casus en de mogelijkheden voor een VT-traject te bespreken.</p>
NVALT	<p>Wel heb ik namens de NVALT vragen over de procedure gedurende het traject van VT. Op pagina 24 blijkt de medisch specialist / behandelaar een onderzoeker te worden en jaarlijkse monitoring dient te resulteren in een jaarlijkse voortgangsrapportage en bijeenkomst met het ZIN, waarbij de onderzoekers de verslaglegging dienen te</p>	<p>We zullen deze punten verduidelijken in de procedure.</p>

	<p>verzorgen. Hierover heeft het bestuur van de NVALT een aantal vragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wordt in de procedure iedere behandelaar die het middel voorschrijft een onderzoeker? - wie is verantwoordelijk voor het onderzoek en het genereren van de data? De registratiehouder voor (de start van) het onderzoek en de onderzoeker voor de data? - wie financiert de tijd die de behandelaar / onderzoeker moet steken in de registratie- en onderzoeksactiviteiten? De registratiehouder? Is in dat geval onafhankelijkheid nog wel gewaarborgd? 	
Spierziekten Nederland	<p>In het gehele rapport missen we het onderwerp vroegtijdige beschikbaarheid van nieuwe middelen (middels EAP of CUP). We begrijpen dat dit in principe los staat van een VT procedure. Maar we willen wel graag benoemen dat er vaak al patiënten behandeld worden middels een EAP voordat een VT start. Voor deze vroegtijdige beschikbaarheid ontbreken duidelijke spelregels (voor welke indicatie, waar wordt behandeld, start- en stopcriteria, kosten, risico's enz.) en er is geen verplichting tot dataverzameling. Dit zien wij als een gemiste kans.</p>	<p>Een terechte opmerking. EAP of CUP zijn echter geen onderdeel van de evaluatie. EAPs worden gestart door de registratiehouder, terwijl CUPs onder CBG vallen. Wel kan eventueel data hieruit gebruikt worden voor het vaststellen van de effectiviteit tijdens een VT-traject.</p>
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	<p>Is het niet onwenselijk dat we voor nieuwe innovatieve weesgeneesmiddelen, <i>conditionals</i> en <i>exceptionals</i>, die door de EMA juist versneld worden toegelaten vanwege de hoge <i>unmet medical need</i>, in Nederland vergoedingsprocedures hebben ontwikkeld die de toegang tot deze middelen enorm vertragen?</p>	<p>Om in het basispakket te kunnen worden opgenomen moet een geneesmiddel voldoen aan het pakketcriterium SWP. De middelen die voor de VT geneesmiddelen in aanmerking komen voldoen hier (nog) niet aan. VT biedt de mogelijkheid om het geneesmiddel onder voorwaarden toch</p>

		toegankelijk te krijgen voor patiënten. Het alternatief is dat deze middelen helemaal niet worden vergoed.
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	In het conceptrapport wordt diverse malen gesproken van de 'reguliere procedure'. Voor de duidelijkheid is het wellicht handig als er gespecificeerd wordt welke reguliere beoordeling specifiek bedoeld wordt in de betreffende context: ZIN-route of ZN-route.	Het betreft hier de ZIN-route. Dit is nu verduidelijkt in het rapport.
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	Bij de vervolgacties staan nergens tijdslijnen aangegeven. Wanneer kunnen we welke vervolgacties verwachten? Wanneer verwachten ZIN en ZN bijvoorbeeld meer duidelijkheid te kunnen verschaffen over de samenhang tussen de bestaande procedures ten aanzien van de route tot vergoeding van intramurale niet-sluisgeneesmiddelen waarbij onzekerheid is over de effectiviteit, zoals het DAP en VT?	Het is op dit moment niet mogelijk hier tijdslijnen aan te verbinden.