Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024043677

Zorginstituut Nederland

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
F. van Heesch
VTgeneesmiddelen@zinl.nl

Datum 11 februari 2025
Betreft Evaluatie voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals - tweede meting

Onze referentie
2024043677

Geachte mevrouw Agema,

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

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 (SWP). Nadat er voldoende bewijs is verzameld voor de toets op SWP, blijft het geneesmiddel na een positieve SWP beoordeling in het basispakket of stroomt het na een negatieve SWP beoordeling het basispakket uit.

De uitvoering van de VT-procedure wordt elke twee jaar geëvalueerd. Dit is de tweede evaluatie. Op die manier kan tijdig worden bijgestuurd, mochten er uitvoeringsaspecten zijn die een optimale werking van de VT in de weg staan. De voortgang van de lopende VT-trajecten is geen onderdeel van deze evaluatie. Een rapportage hierover volgt in het eerste kwartaal van 2025.

Het Zorginstituut concludeert opnieuw 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 uw ministerie.

Niet alle geneesmiddelen die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT komen in de VT terecht. Zo zien we dat registratiehouders van *conditionals* veelal afzien van een VT-traject. Het Zorginstituut zoekt daarom de komende tijd uit hoe de knelpunten met betrekking tot het opzetten van het verplichte nevenonderzoek bij *conditionals* op te lossen zijn. Ook willen we de triage verbeteren, zodat registratiehouders in een zo vroeg mogelijk stadium een VT-aanvraag kunnen initiëren. Dit sluit aan bij het plan van aanpak dat is opgesteld door uw ministerie om te komen tot een stelselverbetering voor pakketbeheer van geneesmiddelen en zal ook door het Zorginstituut worden meegenomen in de uitwerking van dit project.[1] Daarnaast concluderen we dat een VT-traject mogelijk ook gewenst is

[1] Kamerbrief over naar een toekomstbestendig stelsel voor de vergoeding van nieuwe dure geneesmiddelen uit het basispakket | Kamerstuk | Rijksoverheid.nl

voor bepaalde geneesmiddelen die géén weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* zijn. Uw ministerie neemt dit punt mee in de beleidsmatige evaluatie van de VT-procedure.

Sinds de vorige evaluatie wees het Zorginstituut twee geneesmiddelen aan als potentiële kandidaat voor de VT. De onderzoeksvoorstellen werden binnen de streeftijd beoordeeld. Het overeenkomen van een prijsarrangement en het opstellen van een convenant werd bij beide VT-aanvragen niet binnen de gestreefde termijn van zes maanden afgerond. Dit knelpunt kwam ook in de eerste evaluatie naar voren. Wat betreft het prijsarrangement vragen registratiehouders om meer transparantie over de budgetoverwegingen die meewegen bij het overeenkomen van een verlaagde prijs gedurende VT. Ook kan het helpen als registratiehouders eerder in gesprek gaan met het BFAG over een verlaagde prijs gedurende VT. Wij vragen VWS om deze signalen ter harte te nemen en te kijken wat er verbeterd kan worden. Wat betreft de doorlooptijd van het convenant is het aan het Zorginstituut om te onderzoeken hoe het opstellen daarvan te vergemakkelijken is en hoe de werkbelasting voor de VT-procedure te verminderen is. Belangrijk daarbij is dat het doel van het convenant – voldoende waarborgen bieden voor een passende uitvoering en beëindiging van het traject van voorwaardelijke toelating – overeind blijft staan.

Sinds de start van de procedure is in drie VT-trajecten (vier geneesmiddelen) ervaring opgedaan met de procedure *gedurende* een VT-traject. Daardoor is de ervaring die we tot nu toe hebben opgedaan met lopende VT-trajecten beperkt. Deels wordt dit veroorzaakt doordat registratiehouders van geneesmiddelen die wel in aanmerking kunnen komen voor de VT-procedure, afzien van een VT-traject. Anderzijds ervaart het Zorginstituut dat er geneesmiddelen zijn waarvoor beleidsinstrumenten nodig zijn om aanvullend onderzoek te kunnen verplichten en tegelijkertijd veelbelovende behandelingen beschikbaar te maken. Deze geneesmiddelen voldoen echter niet altijd aan de huidige selectiecriteria van de VT. Uit de evaluatie van de drie VT-trajecten volgt, net als tijdens de eerste evaluatie, dat er een grote behoefte is aan een onafhankelijk financiering van patiëntenorganisaties, beroepsgroepen en dataverzameling. Dit knelpunt is nog niet opgelost. Eerder gaf u aan de mogelijkheid van financiering van onafhankelijke dataverzameling voor VT-trajecten uit het VT-budget nader te onderzoeken.[2] We zijn benieuwd naar uw bevindingen en vragen u ook om met een oplossing te komen voor onafhankelijke financiering van patiëntenorganisaties en beroepsgroepen. Tijdens de consultatieronde van het evaluatierapport droegen verschillende partijen al oplossingsrichtingen aan. Zie daarvoor pagina 48 van het evaluatierapport.

De actiepunten uit de eerste evaluatie zijn grotendeels opgepakt, maar de knelpunten zijn nog niet volledig opgelost. Er is meer duidelijkheid over de verschillen en overeenkomsten tussen VT, DAP (*drug access protocol*) en ODAP (*orphan drug acces protocol*). Stroomlijning is echter gewenst. Uw ministerie neemt dit punt mee in zijn beleidsmatige evaluatie van de VT-procedure.

De aanbevelingen die in deze evaluatie worden gedaan, pakt het Zorginstituut de komende tijd op. Ook vragen wij uw ministerie om met de aanbevelingen aan de slag te gaan. Het Zorginstituut meent met deze aanbevelingen de procedure te

[2] Kamerbrief bij evaluatierapport voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals | Kamerstuk | Rijksoverheid.nl

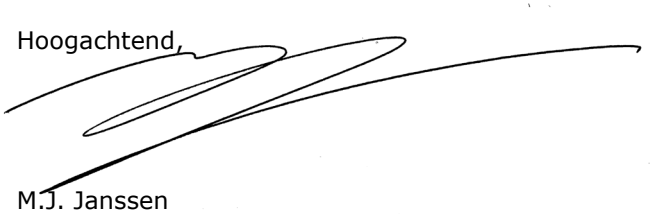
kunnen verbeteren. Dit draagt bij aan een passende inzet van de VT waardoor patiënten met een vaak zeldzame en/of ernstige aandoening sneller toegang krijgen tot veelbelovende geneesmiddelen die vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Zorginstituut Nederland

Datum
11 februari 2025

Onze referentie
2024043677

Hoogachtend,



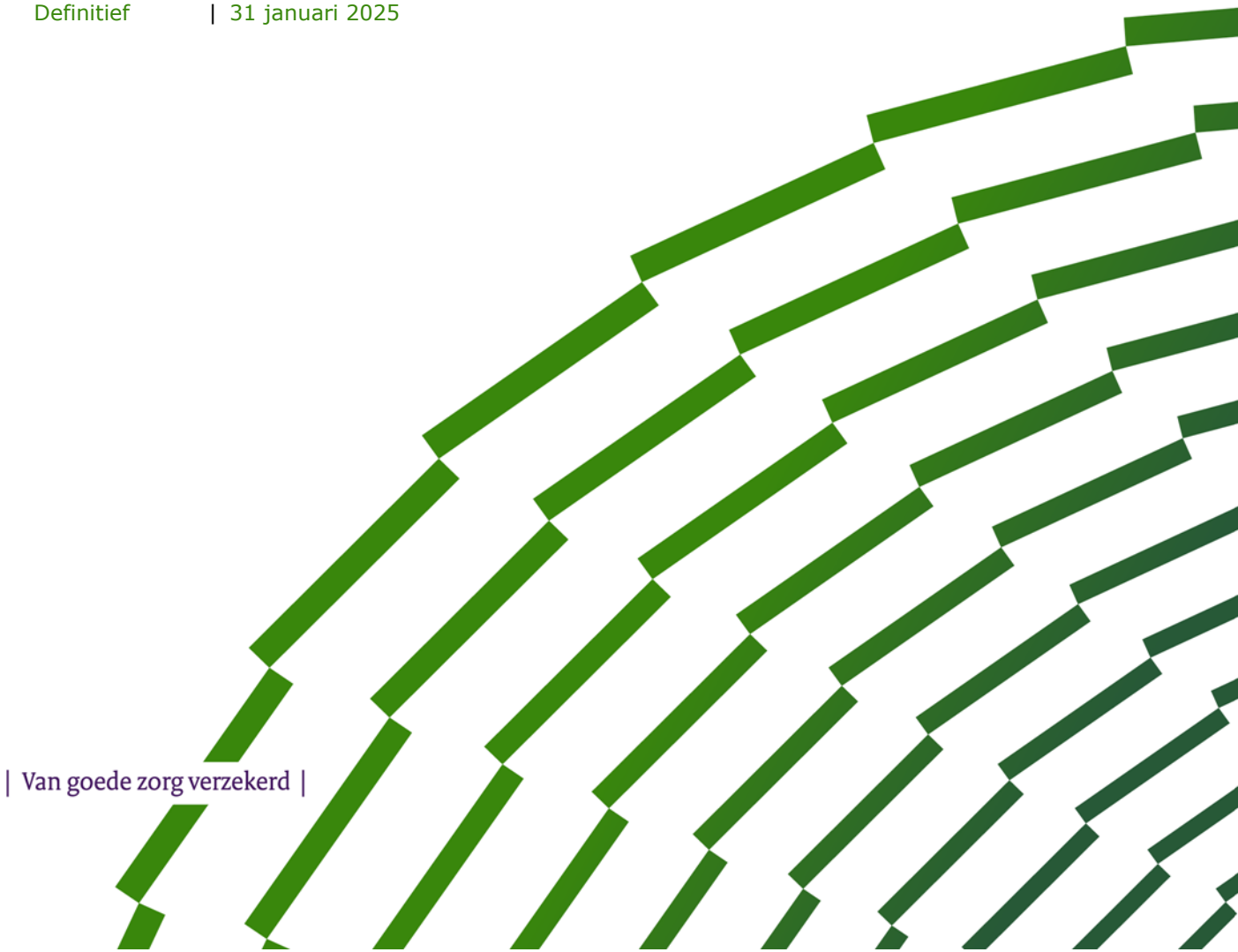
M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Evaluatie procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*

Tweede meting

Definitief | 31 januari 2025



| Van goede zorg verzekerd |

Inhoudsopgave

Samenvatting 3

Inleiding 6

1 Krijgen we de geneesmiddelen in de VT die voldoen aan de selectiecriteria? 8
1.1 Niet alle geneesmiddelen die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT, worden gesignaleerd met de huidige werkwijze 8
1.2 Het verkennende gesprek blijkt een nuttig instrument om de route voor een geneesmiddel tot het basispakket te bepalen 9
1.3 *Conditionals* die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT worden niet aangemeld 10

2 Is aanpassing van de selectiecriteria gewenst? 11
2.1 Een VT-traject is mogelijk ook gewenst voor bepaalde geneesmiddelen die géén weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* zijn 11
2.2 Aanpassing van de overige VT-selectiecriteria is niet gewenst 11

3 Worden de gestreefde doorlooptijden behaald? 13
3.1 Het onderzoeksvoorstel wordt binnen de gestreefde doorlooptijd beoordeeld 13
3.2 Het overeenkomen van een prijsarrangement en het opstellen van een convenant wordt *niet* binnen de gestreefde zes maanden afgerond 14

4 Wat is de ervaring met de procedure gedurende het VT-traject? 16
4.1 Het convenant biedt voldoende handvatten, maar het proces verloopt langzaam 16
4.2 Indicatiecommissies werken goed 16
4.3 De jaarlijkse klankbordbijeenkomsten zijn informatief voor partijen 16
4.4 Voor behandelaren en patiëntenorganisaties is het belangrijk financieel onafhankelijk te zijn van de registratiehouder 17
4.5 Het verplichte nevenonderzoek wordt niet altijd als nuttig ervaren 17
4.6 Er is meer aandacht nodig voor de afronding van VT-trajecten 17
4.7 Problemen voorafgaand of tijdens een VT-traject zijn meestal op te lossen 18
4.8 De betrokkenheid van het Zorginstituut werd grotendeels als positief ervaren 19

5 De actiepunten uit de eerste evaluatie zijn grotendeels opgepakt 20
5.1 Er is meer duidelijkheid over de verschillen en overeenkomsten tussen VT, DAP en ODAP, maar stroomlijning is gewenst 21
5.2 Twee geneesmiddelen voor dezelfde indicatie kunnen gelijktijdig een VT-traject doorlopen 22
5.3 Actiepunten om doorlooptijd van Fase 2 te verkorten opgepakt 23
5.4 De eisen rondom de indicatiecommissie zijn versoepeld 23
5.5 De VT-procedure is verduidelijkt en aangepast 24
5.6 Onafhankelijke financiering van patiëntenorganisaties, beroepsgroep en dataverzameling is gewenst 24
5.7 De VSOP wil in het geval van het ontbreken van een patiëntenorganisatie meezoeken naar oplossingen 24

6 Conclusie en vervolg 27
6.1 Conclusie 27
6.2 Vervolgacties 27
6.3 Toekomstige evaluatie 28

Colofon 51

Samenvatting

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 bepaalde veelbelovende geneesmiddelen vanuit het basispakket, ondanks dat de middelen nog niet voldoen aan het wettelijke effectiviteitscriterium Stand van de Wetenschap en Praktijk (SWP). Nadat er gedurende VT voldoende bewijs is verzameld voor de toets op SWP, blijft het geneesmiddel na een positieve SWP beoordeling in het basispakket of stroomt het na een negatieve SWP beoordeling het basispakket uit

We evalueren de procedure elke twee jaar. Hierdoor kunnen we op tijd bijsturen als er uitvoeringsaspecten zijn die een optimale werking van de VT in de weg staan. Net als in de eerste evaluatie zijn we nagegaan of geneesmiddelen die voldoen aan de selectiecriteria de VT instromen. Omdat we signalen opvingen dat niet alle geneesmiddelen waarvoor een VT gewenst is hiervoor in aanmerking komen, evalueerden we aanvullend in deze tweede evaluatie of aanpassing van de selectiecriteria gewenst is. Net als in de eerste evaluatie zijn we nagegaan of de gestreefde doorlooptijden behaald worden. Daarnaast evalueerden we voor het eerst de uitvoering van de procedure *tijdens* VT. Tot slot blikten we terug op de actiepunten uit de eerste evaluatie en de implementatie daarvan.

Het Zorginstituut heeft vijf evaluatievragen opgesteld. Hieronder beschrijven we per evaluatievraag de belangrijkste conclusies en de in te zetten vervolgacties:

1. Krijgen we de geneesmiddelen in de VT die voldoen aan de selectiecriteria? Missen we interventies?

Conclusies: Niet alle geneesmiddelen die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT, worden gesignaleerd met de huidige werkwijze:

- Alle extramurale- en sluisgeneesmiddelen waarbij de registratiehouder een eerste contact heeft gelegd met het Zorginstituut en die voldoen aan de selectiecriteria van de VT, zijn gesignaleerd met de huidige werkwijze.
- Omdat niet alle registratiehouders van extramurale- en sluisgeneesmiddelen zich bij het Zorginstituut melden voor een vergoedingsaanvraag, is het mogelijk dat er geneesmiddelen tussen zitten die in aanmerking zouden kunnen komen voor de VT, maar waar wij op dit moment geen zicht op hebben.
- Intramurale niet-sluisgeneesmiddelen die mogelijk in aanmerking komen voor de VT komen niet altijd via ZN bij het Zorginstituut terecht.
- *Conditionals* die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT worden niet altijd aangemeld. Eén van de redenen die daarbij wordt genoemd is dat de tijd en moeite die het kost om een register op te zetten om aan de onderzoekverplichting van de VT te kunnen voldoen, niet in verhouding staat tot wat er met de verzamelde gegevens gedaan wordt.
- Het verkennende gesprek voorafgaand aan een VT-aanvraag blijkt een nuttig instrument om de route voor een geneesmiddel tot het basispakket te bepalen.

Vervolgacties:

- Het Zorginstituut onderzoekt hoe triage van mogelijke VT-kandidaten te verbeteren is. Dit sluit aan bij het plan van aanpak dat is opgesteld door het Ministerie van VWS om te komen tot een stelselverbetering voor pakketbeheer van geneesmiddelen.
- Het Zorginstituut onderzoekt of een VT-aanvraag voorafgaand aan registratie op te starten is.
- Het Zorginstituut informeert VWS over het knelpunt dat registratiehouders van *conditionals* afzien van een VT-traject en zoekt uit hoe de knelpunten met

betrekking tot het opzetten van het verplichte nevenonderzoek bij *conditionals* op te lossen zijn.

2. Is aanpassing van de selectiecriteria gewenst?

Conclusies: Ook voor veelbelovende geneesmiddelen die géén weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* zijn, kan een VT gewenst zijn (1e selectiecriterium). Aanpassing van de overige VT-selectiecriteria is niet gewenst. Internationale dataverzameling kan er toe bijdragen dat dataverzameling sneller gaat en VT-trajecten korter kunnen duren dan maximaal 7 of 14 jaar (5e selectiecriterium).

Vervolgactie:
- Het Zorginstituut onderzoekt of en hoe het eerste selectiecriterium (het betreft een geneesmiddel dat is geregistreerd door de EMA en de status heeft van weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* voor de benoemde indicatie in het dossier voor voorwaardelijke toelating) aangepast zou moeten worden om geneesmiddelen waarvoor een VT gewenst is, ook daadwerkelijk in de VT te kunnen laten instromen.

3. Worden de gestreefde doorlooptijden zoals beschreven in de procedure van de VT behaald? Zo nee, waarom niet? Zit er verbetering in ten opzichte van de vorige evaluatie?

Conclusies: Sinds de vorige evaluatie wees het Zorginstituut twee geneesmiddelen aan als potentiële kandidaat voor de VT. De onderzoeksvoorstellen werden binnen de streeftijd beoordeeld. Het overeenkomen van een prijsarrangement en het opstellen van een convenant werd bij beide VT-aanvragen *niet* binnen de gestreefde termijn van zes maanden afgerond.

Vervolgactie:
- Het Zorginstituut onderzoekt hoe het opstellen van een convenant te vergemakkelijken is en hoe de werkbelasting voor de VT-procedure te verminderen is.
- Daarnaast geeft het Zorginstituut bij VWS aan dat het opstellen van de prijsarrangementen langer dan de gestreefde termijn van zes maanden duurde.

4. Wat is de ervaring van partijen met de procedure tijdens de periode dat het geneesmiddel voorwaardelijk is toegelaten tot het basispakket?

Conclusies: In drie VT-trajecten (vier geneesmiddelen) is ervaring opgedaan met de procedure gedurende een VT-traject:
- Het convenant biedt voldoende handvatten, maar het proces om een convenant op te stellen verloopt langzaam. De belangrijkste reden hiervoor is dat niet alle VT-partijen een rechtspersoon zijn (o.a. bepaalde beroepsgroepen en patiëntenorganisaties) en dat zij daardoor juridisch gezien niet gerechtigd zijn het convenant te tekenen.
- De indicatiecommissies werken goed en de jaarlijkse klankbord-bijeenkomsten zijn informatief voor partijen.
- Deelname aan een VT-traject kost partijen (behandelaren/onderzoekers en patiëntenorganisaties) veel tijd, maar financiering hiervoor is vanuit de VT-procedure niet geregeld.
- Voor de werkzaamheden die behandelaren en patiëntenorganisaties uitvoeren in het kader van de VT kunnen zij binnen de VT procedure alleen financieel worden gecompenseerd door de registratiehouder. Behandelaren en patiëntenverenigingen geven echter aan dat het voor hen belangrijk is financieel onafhankelijk te zijn van de registratiehouder.
- Het verplichte nevenonderzoek werd niet in alle trajecten als nuttig ervaren.
- Er is meer aandacht nodig voor de afronding van VT-trajecten:
  - Om te borgen dat, indien het geneesmiddel aan het eind van de VT blijkt te voldoen aan SWP, patiënten ook na afloop van de VT toegang hebben tot het geneesmiddel (pakketcriterium uitvoerbaarheid).

    - In geval van een vroegtijdige beëindiging van een VT-traject dienen de Rzv en de Bijlage 2 voorwaarde hierop te worden aangepast.
- Problemen voorafgaand of tijdens een VT-traject zijn meestal op te lossen.
- De betrokkenheid van het Zorginstituut werd grotendeels positief ervaren.

Vervolgacties:
- Het Zorginstituut besteedt bij toekomstige VT-trajecten meer aandacht aan de overgang van vergoeding vanuit het basispakket via de VT naar reguliere vergoeding vanuit het basispakket.
- Het Zorginstituut gaat in gesprek met VWS over hoe de financiële onafhankelijkheid van behandelaren en patiëntenorganisaties te borgen is
- Het Zorginstituut onderzoekt hoe het opstellen van een convenant te vergemakkelijken is en hoe de werkbelasting voor de VT-procedure te verminderen is.

5. Zijn de actiepunten uit de eerste evaluatie van de procedure VT weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* geïmplementeerd? Zo ja, welk effect hebben ze gehad? Zo nee, wat moet er gebeuren om deze verder te implementeren?

Conclusies: De actiepunten uit de eerste evaluatie zijn grotendeels opgepakt:
- Er is meer duidelijkheid over de verschillen en overeenkomsten tussen VT, DAP en ODAP, maar meer stroomlijning is gewenst. Transparantie over het tot stand komen van een verlaagde prijs bij DAP- en ODAP-trajecten maakt het voor registratiehouders makkelijker om een (O)DAP-traject aan te gaan.
- Twee geneesmiddelen voor dezelfde indicatie kunnen in theorie inmiddels gelijktijdig een VT-traject doorlopen. Dit blijkt echter een ingewikkeld proces.
- Actiepunten om de doorlooptijd van Fase 2 (opstellen convenant en overeenkomen prijsarrangement) te verkorten zijn opgepakt. De doorlooptijd is echter nog steeds hoog.
- De eisen rondom de indicatiecommissie zijn versoepeld.
- De VT-procedure is verduidelijkt en aangepast.
- Onafhankelijke financiering van patiëntenorganisaties, beroepsgroep en dataverzameling is gewenst, maar nog niet geregeld.
- De VSOP wil in het geval van het ontbreken van een patiëntenorganisatie meezoeken naar oplossingen.

Vervolgacties:
- Het Zorginstituut verkent samen met ZN en VWS de mogelijkheden voor een gemeenschappelijke procedure voor voorwaardelijke toelating waarbij de sterke punten van zowel de DAP, ODAP als VT worden benut.
- Het Zorginstituut geeft bij VWS aan dat gebrek aan transparantie over de budgetoverwegingen bij het overeenkomen van een prijsarrangement, registratiehouders terughoudend maakt een VT-traject te overwegen.
- Het Zorginstituut geeft opnieuw bij VWS de noodzaak en behoefte aan van een onafhankelijke financiering van patiëntenorganisaties, beroepsgroepen en dataverzameling in trajecten zoals de VT.

Het Zorginstituut gaat de komende twee jaar aan de slag met de vervolgacties. In 2026 evalueert het Zorginstituut de uitvoering van de VT-procedure opnieuw.

Inleiding

Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*

Wanneer geneesmiddelen voldoen aan het wettelijke criterium Stand van de Wetenschap en Praktijk (SWP) stromen geneesmiddelen 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 SWP. Dit zien we onder andere bij geneesmiddelen die versneld, en daarmee op basis van een nog niet volledig doorlopen onderzoeksprogramma, (voorlopig) tot de markt zijn toegelaten door de EMA: in het bijzonder bij weesgeneesmiddelen, *conditionals* (geneesmiddelen die met voorwaarden zijn toegelaten) en *exceptionals* (geneesmiddelen die onder exceptionele omstandigheden zijn toegelaten). Voor deze middelen kan het lastig zijn (snel) bewijs te verzamelen waaruit overtuigend vertrouwen over effectiviteit blijkt, vanwege de kleine patiëntpopulaties en/of het langzame, progressieve en heterogene verloop van de ziekte. In oktober 2019 is een procedure voor voorwaardelijke toelating (VT) van weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* door het Zorginstituut en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) opgesteld en geïntroduceerd. Hierdoor kunnen patiënten, mits er aan de voorwaarden van de VT voldaan wordt, toch in aanmerking komen voor vergoeding van bepaalde veelbelovende geneesmiddelen vanuit het basispakket, ondanks dat de middelen nog niet voldoen aan SWP. Nadat er voldoende bewijs is verzameld voor de toets op SWP, blijft het geneesmiddel na een positieve SWP beoordeling in het basispakket of stroomt het na een negatieve SWP beoordeling het basispakket uit.

Doel van evaluatie

In de kamerbrief is aangegeven dat het Zorginstituut de uitvoering van de VT weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* iedere twee jaar evalueert. In de evaluatie kunnen naast de uitvoering ook andere aspecten die betrekking hebben op de VT worden meegenomen. Op die manier kunnen we tijdig bijsturen, mochten er (uitvoerings)aspecten zijn die een optimale werking van de VT in de weg staan. Daarnaast evalueert VWS iedere vijf jaar het beleid voor de invulling van de VT weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*. In de beleidsevaluatie van VWS wordt beoordeeld of de doelstellingen van het beleid 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 tweede in de reeks van tweejaarlijkse evaluaties. In de eerste evaluatie in 2022 richtten we ons op de uitvoering van de onderdelen van de procedure die tot dan toe doorlopen waren, te weten de procedure voorafgaand 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). Uit deze eerste evaluatie volgden vijf actiepunten en constateerden we twee knelpunten. In deze tweede evaluatie blikken we terug op de knelpunten, actiepunten en de implementatie daarvan. Net als in de eerste evaluatie gaan we na of geneesmiddelen die voldoen aan de selectiecriteria, de VT instromen en of de gestreefde doorlooptijden behaald worden. In aanvulling op de eerste evaluatie evalueren we de uitvoering van de procedure tijdens VT. Omdat we signalen opvangen dat niet alle geneesmiddelen waarvoor een VT gewenst is hiervoor in aanmerking komen, evalueren we in deze tweede evaluatie ook of aanpassing van de selectiecriteria gewenst is.

Een gedetailleerde uitleg van de procedure , welke in september 2023 is geüpdatete naar aanleiding van de eerste evaluatie, is in te zien op de website en beknopt weergegeven in **bijlage 1**.

Evaluatievragen

De hoofdvraag van deze evaluatie luidt als volgt: Zijn er uitvoeringsaspecten van de VT weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* die een optimale werking van deze

procedure in de weg staan? Om deze hoofdvraag te beantwoorden, heeft het Zorginstituut de volgende evaluatievragen opgesteld:
1. Krijgen we de geneesmiddelen in de VT die voldoen aan de selectiecriteria? Missen we interventies?
2. Is aanpassing van de selectiecriteria gewenst?
3. Worden de gestreefde doorlooptijden zoals beschreven in de procedure van de VT behaald? Zo nee, waarom niet? Zit er verbetering in ten opzichte van de vorige evaluatie?
4. Wat is de ervaring van partijen met de procedure tijdens de periode dat het geneesmiddel voorwaardelijk is toegelaten tot het basispakket?
5. Zijn de actiepunten uit de eerste evaluatie van de procedure VT weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* geïmplementeerd? Zo ja, welk effect hebben ze gehad? Zo nee, wat moet er gebeuren om deze verder te implementeren?

De voortgang van VT-trajecten is geen onderdeel van deze evaluatie. Hierover brengt het Zorginstituut sinds begin 2023 jaarlijks een voortgangsrapportage uit aan de minister van VWS. De voortgangsrapportage van verslagjaar 2023 is in mei 2024 gepubliceerd.

Methode

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 zijn meegenomen. Er is bureauonderzoek verricht en de evaluatievragen zijn in interne overleggen voorgelegd aan de (plaatsvervangend) secretarissen van de Wetenschappelijke Adviesraad – Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG), de teammanager, een expert adviseur (wees)geneesmiddelen en adviseurs betrokken bij projecten zoals verbeteren en verbreden toets op het basispakket (VVTB) en Gepast Gebruik (interne stakeholders). Daarnaast zijn gesprekken gevoerd met externe partijen, te weten:

- De Federatie Medisch Specialisten (FMS);
- HollandBIO;
- De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- De Patiëntenfederatie;
- De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG);
- De patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen (Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties; VSOP);
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

Ook is de evaluatie besproken in de ronde tafel weesgeneesmiddelen en met medewerkers van VWS die betrokken zijn bij de uitvoering van de VT-procedure. De aanpak van de evaluatie is uitgebreid weergegeven in **bijlage 2**.

Leeswijzer

In hoofdstuk 1 t/m 5 bespreken we per evaluatievraag (1 t/m 5) de belangrijkste bevindingen. In hoofdstuk 6 worden de vervolgacties die het Zorginstituut inzet en de aanbevelingen voor externen opgesomd. De bijlagen bevatten achtereenvolgens een schematische weergave van de VT-procedure, de aanpak van de evaluatie, geneesmiddelen met negatieve beoordeling door het Zorginstituut, geneesmiddelen die negatief zijn geduid door ZN, de doorlooptijden van de procedure tot start van de VT, geneesmiddelen in DAP en ODAP en een samenvatting van de consultatie bij partijen.

1 Krijgen we de geneesmiddelen in de VT die voldoen aan de selectiecriteria?

Niet alle geneesmiddelen die voldoen aan de selectiecriteria voor VT komen in de VT terecht. Alle extramurale- en sluisgeneesmiddelen waarbij de registratiehouder een eerste contact heeft gelegd met het Zorginstituut in het kader van een geneesmiddelbeoordeling en die in aanmerking zouden kunnen komen voor de VT, zijn gesignaleerd met de huidige werkwijze. Het is onduidelijk of dit ook het geval is bij extramurale geneesmiddelen of geneesmiddelen die in de sluis zijn geplaatst en waarvan de registratiehouder nog *geen* contact heeft gelegd met het Zorginstituut voor een vergoedingsaanvraag. Het Zorginstituut verkent dit niet proactief. Intramurale niet-sluisgeneesmiddelen die mogelijk in aanmerking komen voor de VT, komen niet altijd via ZN bij het Zorginstituut terecht. Registratiehouders van *conditionals* die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT zien veelal af van een VT. Het verkennende gesprek blijkt een nuttig instrument om de route voor een geneesmiddel tot het basispakket te bepalen.

1.1 Niet alle geneesmiddelen die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT, worden gesignaleerd met de huidige werkwijze

Alle GVS- en sluisgeneesmiddelen waarbij de registratiehouder een eerste contact heeft gelegd met het Zorginstituut en die in aanmerking kunnen komen voor de VT, zijn gesignaleerd met de huidige werkwijze (**Bijlage 3**). Er is minder goed zicht op of dit ook het geval is bij extramurale geneesmiddelen of sluisgeneesmiddelen waarbij de registratiehouder nog *geen* eerste contact heeft gelegd met het Zorginstituut (**Tekstblok 1**). Ook blijkt dat niet alle intramurale niet-sluisgeneesmiddelen die mogelijk in aanmerking komen voor de VT via ZN bij het Zorginstituut terecht komen. Van de twaalf door ZN negatief geduide intramurale niet-sluisgeneesmiddelen lijken er twee geneesmiddelen te zijn die mogelijk een kandidaat voor VT kunnen zijn. Deze geneesmiddelen zijn niet door het Zorginstituut gezien (**Bijlage 4**).

Tekstblok 1: Het Zorginstituut verkent niet proactief of er mogelijke VT-kandidaten zitten tussen de extramurale of sluisgeneesmiddelen

Extramurale geneesmiddelen komen alleen voor vergoeding uit het basispakket in aanmerking als het middel is opgenomen in het geneesmiddelvergoedingensysteem (GVS). Voor opname in het GVS moet een geneesmiddel een wettelijke procedure doorlopen die begint met een officiële aanvraag door de registratiehouder.

Sluisgeneesmiddelen worden (tijdelijk) uit het basispakket gehouden. Pas na beoordeling door het Zorginstituut kan het geneesmiddel het basispakket instromen, al dan niet onder voorwaarden, zoals een verlaagde prijs. Over het algemeen vinden de eerste gesprekken over de beoordeling plaats zodra de registratiehouder contact opneemt met het Zorginstituut. Het geneesmiddel kan dan al enige tijd in de sluis zitten.

Zodra blijkt dat een extramuraal of sluisgeneesmiddel vanwege onvoldoende bewijs niet voldoet aan SWP, maar het geneesmiddel wel lijkt te voldoen aan de selectiecriteria voor de VT, dan zal het Zorginstituut de registratiehouder adviseren een verkennend gesprek over de VT aan te vragen. Dit kan zowel voorafgaand, gedurende als na afloop van de beoordeling zijn. Er is geen zicht op of er mogelijke VT-kandidaten zitten tussen de extramurale of sluisgeneesmiddelen waarvan de registratiehouder nog geen eerste contact heeft gelegd met het Zorginstituut. Het Zorginstituut verkent dit niet proactief.

Meerdere partijen geven aan dat een triage in een vroeg stadium nuttig kan zijn. Als op dat moment duidelijk is dat voor dat specifieke geneesmiddel de VT de aangewezen route is voor toegang tot het basispakket, zal het makkelijker voor registratiehouders zijn om hierop voor te sorteren. Voordat een VT van start kan gaan, dienen registratiehouders namelijk al veel tijd en geld te investeren. Registratiehouders moeten dit goed kunnen verantwoorden naar de hoofdkantoren om een VT-traject voor elkaar te kunnen krijgen. Ook kan het voorkomen dat registratiehouders niet op de hoogte zijn van de VT-procedure in Nederland. In de brief *Naar*

een toekomstbestendig stelsel voor de vergoeding van nieuwe dure geneesmiddelen uit het basispakket uit juni 2023 stelt het Ministerie van VWS een plan van aanpak voor om te komen tot een stelselverbetering voor pakketbeheer van geneesmiddelen, waarbij middels een efficiënt proces het juiste geneesmiddel beschikbaar is voor de juiste patiënten tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Een onderdeel daarvan vormt de inrichting van een triage om na te gaan welke geneesmiddelen door ZIN beoordeeld moeten worden. Dit kan bijdragen aan een vroegere selectie van VT-kandidaten.

1.2 Het verkennende gesprek blijkt een nuttig instrument om de route voor een geneesmiddel tot het basispakket te bepalen

Op basis van een verkennend gesprek kan het Zorginstituut goed inschatten of een geneesmiddel een geschikte kandidaat voor de VT is (**Tabel 1**). Sinds de vorige evaluatie (april 2022) voerde het Zorginstituut acht verkennende gesprekken uit voorafgaand aan aanmelding voor de VT. Drie registratiehouders dienden naar aanleiding van dit verkennend gesprek een VT-dossier in, die allen door het Zorginstituut geschikt zijn bevonden als potentiële kandidaat voor de VT (**Tabel 1**). De minister nam al deze adviezen over. Er zijn geen VT-dossiers ingediend waarvoor géén verkennend gesprek heeft plaatsgevonden.

Registratiehouders van vier geneesmiddelen werden naar aanleiding van het verkennende gesprek uitgenodigd een aanvraagformulier en eventueel een VT-dossier in te dienen, maar zij hebben dit niet gedaan (**Tabel 1**). In drie van deze gevallen (allen *conditionals*) koos de registratiehouder ervoor af te zien van een VT-traject. In het vierde geval (een weesgeneesmiddel) was het VT-dossier bijna rond, maar werd de registratie doorgehaald. Een VT-traject is dan geen optie meer.

Tabel 1: Geneesmiddelen waarvoor verkennende gesprekken plaatsvonden en de daaropvolgende stappen tot een VT-traject

Geneesmiddelen	Type indiening	Verkennende gesprekken	Uitgenodigd om VT-dossier in te dienen	VT-dossier ingediend	ZIN adviseert positief over potentiële kandidaat	Minister wijst geneesmiddel aan als potentiële kandidaat
Atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) Weesgeneesmiddel	<6 maanden na negatief advies	✓	✓	✓	✓	✓
Teduglutide (Revestive®) Weesgeneesmiddel	>6 maanden na negatief advies	✓	✓	✓	✓	✓
Risdiplam (Evrysdi®)* Weesgenees-middel**	<6 maanden na negatief advies	✓	✓	✓	✓	✓
Weesgeneesmiddel	Vroegtijdige indiening*	✓	✓	✗		
Conditional	>6 maanden na negatief advies	✓	✓	✗		
Conditional	<6 maanden na negatief advies	✓	✓	✗		
Conditional	intramuraal niet-sluisgeneesmiddel	✓	✓	✗		
Weesgeneesmiddel en *conditional*	Vroegtijdige indiening*	✓	✗			

*een vroegtijdige indiening betreft een indiening van een VT-dossier voordat er een volledige beoordeling is uitgevoerd of het geneesmiddel voldoet aan SWP.

In één geval adviseerde het Zorginstituut de registratiehouder naar aanleiding van het verkennende gesprek eerst een beoordelingstraject te doorlopen, aangezien onduidelijk is of er een *evidence gap* is, en zo ja, wat de *evidence gap* precies is. Inmiddels blijkt dat dit geneesmiddel voldoet aan SWP en is een VT niet aan de orde.

1.3 *Conditionals* die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT worden niet aangemeld

Drie registratiehouders van *conditionals* die naar aanleiding van het verkennende gesprek in aanmerking lijken te komen voor de VT, zagen af van deelname aan de VT. Alle drie de registratiehouders kozen ervoor om de definitieve marktregistratie door de EMA af te wachten. Volgens één van de registratiehouders staat de tijd en moeite die het kost om een register op te zetten om aan de onderzoekverplichting van de VT te kunnen voldoen, niet in verhouding tot wat er met de verzamelde gegevens gedaan wordt. Afzien van aanmelding voor de VT heeft tot gevolg dat de eerste doelstelling van de voorwaardelijke toelating – tijdelijke en gecontroleerde toegang tot veelbelovende geneesmiddelen – niet behaald wordt. Het tweede doel van de voorwaardelijke toelating – verder onderzoeken van de effectiviteit en eventueel de mogelijkheden tot bevordering van doelmatige inzet van het geneesmiddel – wordt buiten de VT om alsnog behaald door het aanvullende onderzoek dat door de EMA is geëist om de voorwaardelijke marktvergunning om te zetten in een definitieve marktvergunning. Het risico is dat Nederlandse patiënten met een ernstige aandoening en een onvervulde behandelbehoefte op zijn vroegst pas toegang tot het veelbelovende geneesmiddel krijgen nadat er een volledige markttoelating en vergoeding is.

2 Is aanpassing van de selectiecriteria gewenst?

Het Zorginstituut heeft, zowel intern als extern, signalen opgevangen dat VT mogelijk ook gewenst is voor geneesmiddelen die nu niet aan het eerste selectiecriterium voor de VT voldoen. Om in aanmerking te kunnen komen voor de VT, moet een geneesmiddel aan de volgende vijf criteria voldoen:

1. Het betreft een geneesmiddel dat geregistreerd is door de EMA en de status heeft van weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* voor de benoemde indicatie in het dossier voor voorwaardelijke toelating,
2. Er moet sprake zijn van een *unmet medical need* (onvervulde behandelbehoefte) volgens de definitie van de EMA,
3. De registratiehouder is hoofdindiener van de aanvraag (VT-dossier). Mede-indieners van het VT-dossier zijn een onafhankelijke onderzoeksinstelling, behandelaren en patiëntenverenigingen,
4. Het is mogelijk om de pakketvraag te beantwoorden op basis van de gegevens die met het voorgestelde onderzoek verzameld zullen worden en
5. De pakketvraag is te beantwoorden binnen de periode van voorwaardelijke toelating (maximaal zeven of veertien jaar).

2.1 Een VT-traject is mogelijk ook gewenst voor bepaalde geneesmiddelen die géén weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* zijn

Het selectiecriterium dat sprake moet zijn van een geneesmiddel dat geregistreerd is door de EMA en de status heeft van weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* voor de benoemde indicatie in het dossier van voorwaardelijke toelating wordt als beperkend ervaren. Dit kwam naar voren via gesprekken binnen het Zorginstituut (**Tekstblok 2: Pembrolizumab (Keytruda®)**) en met externe partijen. Als dit selectiecriterium komt te vervallen betekent dit dat ook *off-label* indicaties (bv. geneesmiddelen in het *Drug Rediscovery Protocol* (DRUP) of niet-geregistreerde *advanced therapy medicinal products* (ATMPs)) en geregistreerde geneesmiddelen die geen status hebben van weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* (bv. neo-adjuvante behandelingen), in aanmerking kunnen komen voor VT. Bovendien blijft dan alleen het selectiecriterium '*unmet medical need*' over als inhoudelijk criterium. Of dat in alle gevallen gewenst is en hoe dat uitpakt, betreft een vervolgvraag. VWS neemt dit punt mee in de beleidsmatige evaluatie van de VT-procedure die in 2025 wordt uitgevoerd.

2.2 Aanpassing van de overige VT-selectiecriteria is niet gewenst

Voor de overige vier selectiecriteria is een aanpassing op dit moment niet gewenst. Alle partijen, inclusief het Zorginstituut, zijn het met elkaar eens dat het selectiecriterium '*unmet medical need*' het belangrijkste selectiecriterium is en dat geneesmiddelen die niet aan dit criterium voldoen niet in aanmerking komen voor VT. Het selectiecriterium dat sprake moet zijn van 'een gezamenlijke indiening van het dossier' is ook een criterium dat volgens alle partijen behouden moet blijven. Eén partij suggereerde dat de VT niet alleen voor de beantwoording van de pakketvraag relevant kan zijn, maar ook voor het doen van onderzoek naar gepast gebruik. De VT is primair bedoeld om nader onderzoek te doen naar de effectiviteit van geneesmiddelen waarbij SWP nog *niet* is aangetoond. Daarnaast zijn gedurende een VT-traject eventueel aanvullende gepast gebruik vraagstukken te onderzoeken, maar dan expliciet naast het SWP-vraagstuk.

Een voorwaarde voor VT is dat de maximale duur van een VT-traject zeven of veertien jaar is. Geopperd werd dat deze periode van maximaal zeven of veertien jaar erg lang en wellicht niet realistisch is en dat het ook bij kleine patiëntaantallen, maar grote effecten mogelijk is om in internationaal verband binnen maximaal drie tot vijf jaar de pakketvraag te beantwoorden. De wens voor internationale en daarmee snellere dataverzameling die door elke partij werd uitgesproken, kan daartoe bijdragen. Het Zorginstituut benadrukt dat het streven inderdaad is om VT-trajecten zo kort als mogelijk te laten duren (korter dan zeven of veertien jaar), maar dat het de mogelijkheid wil behouden om langdurige trajecten te starten als dat nodig is.

Tekstblok 2: Pembrolizumab (Keytruda®)

In mei 2024 bracht het Zorginstituut een negatief standpunt uit over de perioperatieve én neo-adjuvante toediening van pembrolizumab (Keytruda®) bij patiënten met hoog-risico triple-negatieve borstkanker (TNBC).[1] In het pakketadvies geeft het Zorginstituut aan de toepassing van immunotherapie in de neo-adjuvante setting ondanks het negatieve oordeel als veelbelovend te zien. Het Zorginstituut adviseerde daarom de neo-adjuvante toepassing van pembrolizumab via VT beschikbaar te stellen en verder te onderzoeken bij patiënten met hoog-risico TNBC. Omdat de bestaande VT-procedure op dit moment uitsluitend openstaat voor weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*, adviseerde het Zorginstituut (vooruitlopend op deze evaluatie van de VT) pembrolizumab voor deze indicatie toch voorwaardelijk toe te laten tot de verzekerde zorg en de VT weesgeneesmiddelen, *conditional* en *exceptionals* voor deze toepassing te verruimen. Daarnaast benadrukte het Zorginstituut dat vergelijkbare situaties als deze in de (nabije) toekomst vaker zullen voorkomen en dat het Zorginstituut op dit moment beleidsinstrumenten mist om aanvullend onderzoek te kunnen verplichten en tegelijkertijd veelbelovende behandelingen beschikbaar te maken.

De minister voor Medische Zorg besloot het advies van het Zorginstituut op dat moment niet op te volgen. De registratiehouder verwachtte dat in september 2024 nieuwe data beschikbaar zouden komen die mogelijk zullen laten zien dat pembrolizumab in de perioperatieve setting wel voldoet aan SWP. VWS verwachtte dat het meer tijd zou kosten om het beleidskader van de VT te verruimen en een VT-traject op te zetten, dan dat de nieuwe data van de registratiehouder beschikbaar komen en de beoordeling daarvan is afgerond.[2] Inmiddels is de herbeoordeling van pembrolizumab voor de behandeling van volwassenen met triple-negatieve borstkanker in een vroeg stadium afgerond en concludeert het Zorginstituut dat pembrolizumab voor deze indicatie voldoet aan SWP.[3] Daaruit blijkt dat als er binnen enkele maanden nieuwe data te verwachten is, het niet altijd nuttig is om een VT op te tuigen.

[1] Zorginstituut adviseert voorwaardelijke toelating borstkankermedicijn pembrolizumab | Nieuwsbericht | Zorginstituut Nederland
[2] file (overheid.nl)
[3] Duiding - vergoed pembrolizumab (Keytruda®) voor de behandeling van borstkanker | Rapport | Zorginstituut Nederland

3 Worden de gestreefde doorlooptijden behaald?

Sinds de vorige evaluatie hebben in totaal twee geneesmiddelen Fase 1 (beoordelen onderzoeksvoorstel) en Fase 2 (overeenkomen prijsarrangement en opstellen convenant) van de VT-procedure doorlopen. Voor deze twee geneesmiddelen zijn de gestreefde doorlooptijden voor Fase 1 wel behaald, maar de gestreefde doorlooptijden voor Fase 2 niet. Zie **Tekstblok 3** voor een toelichting op de gestreefde doorlooptijden van de verschillende fases voorafgaand aan de start van een VT-traject. Risdiplam is aangewezen als potentiële kandidaat voor de VT weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*. Omdat het gaat om een afwijkend traject, beschrijven we het proces van risdiplam enkel in **Tekstblok 5**.

Tekstblok 3: Toelichting op de gestreefde doorlooptijden van de verschillende fases voorafgaand aan de start van een VT-traject

Fase 1 (beoordelen onderzoeksvoorstel)
De gestreefde doorlooptijd van Fase 1 is afhankelijk van het moment waarop een VT-dossier wordt ingediend bij het Zorginstituut. Het indienen van een VT-dossier kan op de volgende momenten gebeuren:

- Indiening na een negatief advies of standpunt van het Zorginstituut vanwege onvoldoende bewijs (ge**streefde doorlooptijd**):

a. Binnen zes maanden na een negatief advies door het Zorginstituut (**<4 maanden**);
b. Langer dan zes maanden na een negatief advies door het Zorginstituut (**<6 maanden**).

- Vroegtijdige indiening (ge**streefde doorlooptijd**):

a. Voorafgaand aan een beoordeling door het Zorginstituut (**<6 maanden**);
b. Voorafgaand aan of na een negatieve duiding door zorgverzekeraars op basis van onvoldoende bewijs (**<6 maanden**);

In geval van een door het Zorginstituut negatief beoordeeld dossier vanwege onvoldoende bewijs is de gestreefde doorlooptijd van Fase 1 van de procedure (selectie interventies: van indiening VT-dossier tot adviseren over potentiële kandidaatstelling) vier maanden. In dit geval hoeft namelijk niet nader bekeken te worden of het geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit onderzoek heeft dan al plaatsgevonden bij het negatieve advies of de negatieve duiding. Echter, indien het VT-dossier meer dan zes maanden na het negatieve advies of de negatieve duiding van het Zorginstituut wordt ingediend, kan het zijn dat meer tijd nodig is om het advies op te stellen. In deze situatie dient nader bekeken te worden of de eerder door het Zorginstituut vastgestelde *evidence gap* nog steeds actueel is. De maximale doorlooptijd waarnaar wij streven is in dat geval zes maanden. Ook voor vroegtijdige indiening is de gestreefde maximale doorlooptijd van Fase 1 (selectie interventies) zes maanden, omdat ook in deze situatie eerst nader bekeken dient te worden wat de *evidence gap* is. Het streven blijft echter om de doorlooptijden zo kort mogelijk te houden.

Fase 2 (opstellen convenant en overeenkomen prijsarrangement)
De gestreefde maximale doorlooptijd van Fase 2 binnen de procedure tot start van een VT-traject (opstellen convenant en prijsarrangement) bedraagt zes maanden.

3.1 Het onderzoeksvoorstel wordt binnen de gestreefde doorlooptijd beoordeeld

De gestreefde maximale doorlooptijd voor het beoordelen van het onderzoeksvoorstel (Fase 1) is voor beide geneesmiddelen ruim gehaald (**Tabel 2**). Voor atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) komt dit doordat de *evidence gap* direct helder was, partijen in het kader van het project *Regie op registers* al nauw met elkaar samenwerkten en een register reeds opgezet was. Daardoor was relatief makkelijk en snel te bepalen of met het voorgestelde onderzoek de pakketvraag te beantwoorden is. Voor teduglutide (Revestive®) gold dat voorafgaand aan de indiening van het dossier door partijen veel voorwerk is verricht. Vanwege dit voorwerk kon het Zorginstituut ruim twee maanden na indiening van het definitieve VT-dossier de minister adviseren. Zie **Bijlage 5** voor een overzicht van de doorlooptijden en een toelichting daarop.

Tabel 2: Doorlooptijden Fase 1 (beoordelen onderzoeksvoorstel)

	Type indiening	Gestreefde doorlooptijd	Werkelijke doorlooptijd
Atidarsagene autotemcel (Libmeldy®)	Indiening na negatief advies <6 maanden	<4 maanden	<2,5 maand
Teduglutide (Revestive®)	Indiening na negatief advies >6 maanden	<6 maanden	<2,5 maand

3.2 Het overeenkomen van een prijsarrangement en het opstellen van een convenant wordt *niet* binnen de gestreefde zes maanden afgerond

De gestreefde maximale doorlooptijd van zes maanden voor het overeenkomen van een prijsarrangement en het opstellen van een convenant (Fase 2) werd voor beide geneesmiddelen niet behaald (**Tabel 3**). Daar zijn verschillende redenen voor:
De registratiehouder van atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) werd het kort voorafgaand aan het advies van het Zorginstituut over de potentiële kandidaat (8 mei 2023) niet eens met het BFAG over een verlaagde prijs gedurende VT (**Tekstblok 4**). Omdat dit een voorwaarde is om verder te kunnen gaan met procedure nam de minister het advies van het Zorginstituut over de potentie van atidarsagene autotemcel als VT-kandidaat in eerste instantie niet over en kwamen partijen niet samen om een convenant op te stellen. Ruim zeven maanden later werden de registratiehouder en het BFAG het alsnog eens over een verlaagde prijs gedurende de VT en nam de minister het advies van het Zorginstituut over de potentie van atidarsagene autotemcel als VT-kandidaat over. Inmiddels werken partijen de voorwaarden uit in een convenant.
Bij teduglutide (Revestive®) duurde het twee maanden voordat het advies van het Zorginstituut over het potentiële VT-kandidaatschap door de minister werd overgenomen. Pas daarna volgde het eerste bod van het BFAG. Ondanks dat partijen direct na het positieve advies van het Zorginstituut samenkwamen om een conceptconvenant op te stellen, werd de streeftijd voor de doorlooptijd van zes maanden niet behaald. De reden daarvoor is dat niet alle partijen die het convenant opstelden een rechtspersoon zijn en dat het onderzoeksprotocol moest worden voorgelegd aan de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC).

Tabel 3: Doorlooptijden Fase 2 (overeenkomen prijsarrangement en opstellen convenant)

	Gestreefde doorlooptijd	Minister neemt advies ZIN over	Werkelijke doorlooptijd convenant	Werkelijke doorlooptijd overeenkomen prijsarrangement
Atidarsagene autotemcel (Libmeldy®)	<6 maanden	~8 maanden na adviesbrief ZIN	>6 maanden (nog niet gereed) >6 maanden (na aanwijzing door minister als potentiële kandidaat)	~8 maanden
Teduglutide (Revestive®)	<6 maanden	2 maanden na adviesbrief ZIN	>6 maanden (nog niet gereed)	>6 maanden (nog niet gereed)

Tekstblok 4: Toelichting op vertraging in Fase 2 (opstellen convenant en overeenkomen prijsarrangement)

Atidarsagene autotemcel (Libmeldy®)
In dit VT-traject vond het overeenkomen van een prijsarrangement gedurende VT al plaats tijdens Fase 1 van de procedure (beoordelen onderzoeksvoorstel). Dit komt omdat het Zorginstituut de minister in september 2022 adviseerde om atidarsagene autotemcel alleen onder voorwaarden te vergoeden voor de behandeling van kinderen met metachromatische leukodystrofie (MLD) die nog géén symptomen van de ziekte vertonen. Eén van de voorwaarden was een verlaagde prijs. Het Zorginstituut concludeerde dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs bestaat of een behandeling met atidarsagene autotemcel wel effect heeft voor kinderen die al symptomen van de ziekte hebben. Verschillende partijen, waaronder de beroepsgroep, gaven aan dat ze atidarsagene autotemcel ook graag beschikbaar wilden hebben voor de behandeling van een aantal kinderen met minimale symptomen van MLD. Vervolgens is voor de behandeling van kinderen met minimale symptomen van MLD een VT-dossier met onderzoeksvoorstel ingediend bij het Zorginstituut. Omdat bekend was dat een VT-aanvraag liep, is in de prijsonderhandelingen met de registratiehouder direct ook het prijsarrangement gedurende de VT meegenomen. De prijsafspraken over alle indicaties van atidarsagene autotemcel waren in eerste instantie niet succesvol. Pas in een later stadium kwamen het BFAG en de registratiehouder alsnog tot overeenstemming. De prijsonderhandeling over de VT is hiermee dus ook vertraagd.

Tekstblok 5: Risdiplam (Evrysdi®)

In de aanloop naar de start van een VT-traject doorloopt het geneesmiddel risdiplam een aangepaste procedure; namelijk vergoeding via de 'nieuwe' VT-procedure, maar dataverzameling en eindbeoordeling via de 'oude' VT-regeling. De reden daarvoor is dat risdiplam voor dezelfde indicatie is geregistreerd als nusinersen, beide middelen eenzelfde werkingsmechanisme hebben en nusinersen sinds januari 2020 voor een periode van zeven jaar via de 'oude' VT-regeling voorwaardelijk is toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) die 9,5 jaar en ouder zijn. Het Zorginstituut adviseerde de registratiehouder van risdiplam om samen met partijen een VT-aanvraag in te dienen via de 'nieuwe' VT-procedure en daarbij aan te sluiten bij de dataverzameling van het reeds lopende VT-onderzoek van nusinersen ('oude' VT-regeling). Hoe dit complexe proces verloopt beschrijven we in dit tekstblok.

Het Zorginstituut oordeelde in juli 2022 dat er bij patiënten ouder dan 25 jaar onvoldoende bewijs is om te kunnen beoordelen of risdiplam voor deze patiëntpopulatie voldoet aan SWP. Een gecombineerd VT-onderzoek van risdiplam en nusinersen heeft tot gevolg dat de pakketvraag van het VT-traject van nusinersen gedurende de loop van de studie diende te worden aangepast. De studie zou zich nu gaan richten op de effectiviteit van SMN2-mRNA modulerende therapieën (nusinersen en risdiplam) i.p.v. enkel nusinersen. Dit dient te worden aangepast in het onderzoeksvoorstel. Het Zorginstituut concludeerde dat risdiplam voldoet aan de selectiecriteria van de 'nieuwe' VT-procedure en adviseerde de minister van VWS op 23 februari 2023 om risdiplam aan te wijzen als potentiële kandidaat voor de VT. Dit advies nam de minister over. Vanaf dat moment ging Fase 2 van de VT-procedure van start: overeenkomen prijsarrangement en opstellen convenant. De gesprekken over het convenant werden op verzoek van de registratiehouder van risdiplam tijdelijk stopgezet, omdat deze eerst het prijsarrangement overeen wilde komen. In het voorjaar 2024 kwamen de registratiehouder van risdiplam en VWS een prijsarrangement overeen. Vanaf toen zijn de gesprekken over het convenant hervat. Tot op heden is het addendum bij het nusinersenconvenant nog niet ondertekend.

De toevoeging van een tweede geneesmiddel aan een lopend VT-traject blijkt een langdurig en moeizaam proces dat partijen als frustrerend ervaren. Terwijl nusinersen voor patiënten van 9,5 jaar en ouder voorwaardelijk is toegelaten, is risdiplam voor patiënten van 25 jaar en ouder dat nog niet. Dit betekent dat twintig patiënten met SMA type 3 van 25 jaar en ouder die vanwege scoliose niet te behandelen zijn met nusinersen voorlopig nog geen toegang hebben tot een SMN2-mRNA modulerende therapie (risdiplam).

4 Wat is de ervaring met de procedure gedurende het VT-traject?

In drie VT-trajecten (vier geneesmiddelen) is ervaring opgedaan met de procedure gedurende een VT-traject. In de evaluatie hebben we zowel de sterke punten als verbeterpunten voor de procedure opgehaald. Het convenant biedt voldoende handvatten, maar het proces om een convenant op te stellen verloopt langzaam. De indicatiecommissies werken goed en de jaarlijkse klankbordbijeenkomsten zijn informatief voor partijen. Deelname aan een VT-traject kost behandelaren/onderzoekers en patiëntenverenigingen veel tijd, maar financiering hiervoor is vanuit de VT-procedure niet geregeld. Behandelaren en patiëntenverenigingen geven aan dat het voor hen belangrijk is financieel onafhankelijk te zijn van de registratiehouder. Het verplichte nevenonderzoek werd niet in alle trajecten als nuttig ervaren. Daarnaast wordt aangegeven dat meer aandacht nodig is voor de afronding van VT-trajecten. Problemen voorafgaand of tijdens een VT-traject zijn meestal op te lossen. De betrokkenheid van het Zorginstituut werd grotendeels als positief ervaren.

4.1 Het convenant biedt voldoende handvatten, maar het proces verloopt langzaam

Partijen geven aan dat het convenant voldoende handvatten biedt voor een succesvolle uitvoering van het VT-traject. Het grootste pluspunt van de convenantfase is de mogelijkheid om met alle partijen af te stemmen, waarbij ieders input goed wordt meegenomen. Een enkeling vond het convenant overbodig naast alles wat al is vastgelegd in de onderzoeksprotocollen en het VT-dossier.

Ondanks dat partijen bereidwillig zijn een convenant op te stellen, blijkt het een traag en moeizaam proces. Hiervoor zijn de volgende oorzaken gevonden:

- Niet alle VT-partijen (o.a. bepaalde beroepsgroepen en patiëntenorganisaties) zijn een rechtspersoon. Daardoor zijn zij juridisch gezien niet in staat het convenant te tekenen.
- Er gaan vaak meerdere versies vooraf aan het definitieve convenant. Dit is tijdrovend en werd in een enkel geval als frustrerend ervaren.
- Aanpassing van het convenant, zoals toevoegen van een nieuw behandelcentrum bij een lopend VT-traject, kost veel tijd als daar vooraf geen duidelijke afspraken over zijn gemaakt in het convenant.
- Het is niet altijd mogelijk zaken vast te leggen in het convenant. Zo werd in het VT-traject van ataluren (Translarna®) op dat moment in Europees verband onderzoek gedaan naar welke effecten klinisch relevant zijn bij de ziekte van Duchenne. Nederlandse professionals vonden het lastig om apart hierover, voorafgaand aan de uitkomsten van dit traject, een standpunt in te nemen en een klinische relevantiegrens op te nemen in het convenant.

4.2 Indicatiecommissies werken goed

Om gepast gebruik te bevorderen is een indicatiecommissie een verplicht onderdeel voor deelname aan de VT. Een indicatiecommissie geeft advies over het starten of stoppen van een behandeling met een geneesmiddel bij een individuele patiënt. De indicatiecommissie wordt als nuttig ervaren, aangezien starten en stoppen van het geneesmiddel uitvoerig kan worden besproken. De meetings van de indicatiecommissies worden daarnaast ervaren als goed, leerzaam, constructief, prettig en soepel.

4.3 De jaarlijkse klankbordbijeenkomsten zijn informatief voor partijen

Eén keer per jaar organiseert de registratiehouder van het geneesmiddel een bijeenkomst om de voortgang en relevante tussentijdse bevindingen uit de onderzoeken met de klankbordgroep te bespreken. De klankbordgroep bestaat uit een vertegenwoordiger van elke partij die bij dit convenant is betrokken. Het Zorginstituut is als waarnemer aanwezig. De klankbordbijeenkomsten waren informatief voor partijen en verliepen efficiënt en gestructureerd. De constructieve houding van partijen maakten de bijeenkomsten prettig. Het

stellen van kritische vragen was goed mogelijk. De tussentijdse evaluatie wordt met name bij weesgeneesmiddelen, vanwege alle onzekerheden, belangrijk gevonden. Een patiëntenorganisatie geeft aan dat het voor toekomstige bijeenkomsten prettig is om ook aandacht te besteden aan de ervaringen van patiënten die via VT worden behandeld met het middel.

4.4 Voor behandelaren en patiëntenorganisaties is het belangrijk financieel onafhankelijk te zijn van de registratiehouder

Voor de werkzaamheden die behandelexperts en patiëntenorganisaties uitvoeren in het kader van de VT kunnen zij alleen financieel worden gecompenseerd door de registratiehouder. Op die manier vinden partijen dat hun onafhankelijkheid onvoldoende gewaarborgd is. Dat is lastig voor behandelaren en patiëntenverenigingen. Eén van de bevraagde partijen stelt voor dat bij toekomstige VT-trajecten de registratiehouder het Zorginstituut zou kunnen betalen en het Zorginstituut vervolgens de financiering van het verplichte nevenonderzoek op zich neemt.

4.5 Het verplichte nevenonderzoek wordt niet altijd als nuttig ervaren

Voor patiënten die gebruik willen maken van de vergoeding van een voorwaardelijk toegelaten geneesmiddel vanuit het basispakket geldt een onderzoeksverplichting. Om te zorgen dat het geneesmiddel gedurende de gehele duur van het VT-traject breed toegankelijk blijft, vereist het Zorginstituut dat er naast het hoofdonderzoek minimaal een ondersteunend registeronderzoek wordt opgezet als nevenonderzoek, zodat er ook dataverzameling bestaat van patiënten die niet (meer) mee kunnen doen aan het hoofdonderzoek. Het hoofdonderzoek is cruciaal om de pakketvraag te beantwoorden aan het einde van de VT. Het opzetten van het verplichte nevenonderzoek is een van de meest tijdsintensieve aspecten, maar draagt niet in alle trajecten bij aan de beantwoording van de pakketvraag. Zo werd in het VT-traject van de NTRK-remmers de data van het verplichte aanvullende nevenonderzoek enkel als ondersteunend bewijs meegenomen in de uiteindelijke afweging of de NTRK-remmers verzekerde zorg zijn. Dat roept bij een deel van de partijen de vraag op of Nederlandse dataverzameling wel de moeite waard is. Daarnaast geven partijen aan dat de dataverzameling anders moet. Er werd gesproken over Europese en onafhankelijke dataverzameling in registers die ziektespecifiek zijn en waarbij ook aandacht is voor langetermijn dataverzameling. Hierbij is de financiering echter een groot probleem. Verder werd geopperd de UMCs uit te nodigen om een *'weesgeneesmiddelen registry bureau'* op te richten dat dit soort registraties gestandaardiseerd uitvoert.

Behandelaren staan achter het verzamelen van gegevens met betrekking tot de effectiviteit van de behandeling gedurende een VT. Echter, soms is het vanuit ethisch oogpunt lastig uit te leggen dat er verplicht moet worden deelgenomen aan onderzoek met gegevensdeling om in aanmerking te komen voor behandeling met het geneesmiddel. In het kader van verplichte dataverzameling, moesten patiënten in sommige situaties vaker naar het ziekenhuis komen, wat als belastend kan worden ervaren. Waar mogelijk werd geprobeerd de metingen dichter bij huis te laten plaatsvinden.

4.6 Er is meer aandacht nodig voor de afronding van VT-trajecten

De aanloop naar het VT-traject van de NTRK-remmers was bijzonder (**Tekstblok 6**). Partijen betrokken bij het VT-traject van de NTRK-remmers vragen om in toekomstige VT-trajecten meer oog te hebben voor de overgang van VT naar definitieve opname in het basispakket. In het VT-traject van de NTRK-remmers waren sommige partijen verrast door de plotselinge beëindiging van dit VT-traject. Tijdens de klankbordgroep gaf het Zorginstituut aan dat de NTRK-remmers mogelijk sneller de VT kunnen uitstromen vanwege het beschikbaar komen van de nieuwe uitwerking van ons beoordelingskader inclusief de module *Beoordeling SWP voor tumoragnostische geneesmiddelen en voor andere oncologische geneesmiddelen die uitsluitend in enkelarmige studies zijn onderzocht*. Het Zorginstituut had duidelijker kunnen communiceren dat de beoordeling van deze middelen eerder zou starten. Daarnaast beoordeelde het Zorginstituut bij de beoordeling uitsluitend of de NTRK-remmers voldeden aan SWP. Daardoor was bij de overgang van VT naar onvoorwaardelijke pakkettoelating nog steeds

onduidelijkheid over de vergoeding van de diagnostiek en de inrichting daarvan in het zorgpad. Eén van de registratiehouders geeft aan dat dit een VT-traject nog langduriger en onzekerder maakt en dat dit demotiveert om een volgend VT-traject op te starten. Tegelijkertijd geven beide registratiehouders betrokken bij dit VT-traject aan dat de communicatie rondom aanlevering en beoordeling van het vergoedingsdossier soepel verliep. Het Zorginstituut was benaderbaar om onduidelijkheden in het kader van dossiersamenstelling op te helderen.

Tekstblok 6: Verloop VT-traject NTRK-remmers

De NTRK-remmers larotrectinib en entrectinib doorliepen een alternatief pad. De middelen werden door de medisch specialisten als veelbelovend gezien, maar het beoordelingskader van het Zorginstituut was op dat moment nog niet toereikend voor tumoragnostische geneesmiddelen. Daardoor was niet vast te stellen of deze middelen voldoen aan SWP. Om patiënten toch toegang te geven zijn de twee geneesmiddelen vanaf 1 oktober 2021 tot 1 januari 2025 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket.

Voor deze voorwaardelijke toelating is het beleidskader voor de VT weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* in 2021 specifiek voor tumor-agnostische geneesmiddelen verruimd. Dit hield in dat zodra de middelen voorwaardelijk waren toegelaten, er een fase plaatsvond voorafgaand aan het reguliere traject van de voorwaardelijke toelating, waarin het ontwikkelen van een passende onderzoeksmethodiek en bijbehorend beoordelingskader door het Zorginstituut centraal stond. Daarnaast vond in deze fase dataverzameling plaats van Nederlandse patiënten die behandeld werden met de betreffende geneesmiddelen via het DRUG Access Platform (DAP).

Zodra het beoordelingskader *Stand van de Wetenschap en Praktijk 2023* was geactualiseerd, en er een module ontwikkeld was die toe te passen was bij de beoordeling van de NTRK-remmers (*Module beoordeling SWP voor tumoragnostische geneesmiddelen en voor andere oncologische geneesmiddelen die uitsluitend in enkelarmige studies zijn onderzocht*), verzocht het Zorginstituut de registratiehouders van larotrectinib en entrectinib een vergoedingsdossier voor de eindbeoordeling in te dienen. Het VT-traject kon vroegtijdig worden beëindigd omdat met het geactualiseerde beoordelingskader de pakketvraag voor de NTRK-remmers wel te beantwoorden was.

Vanwege een aangekondigde productiestop liep het VT-traject van rhPTH 1-84 (Natpar®) begin 2024 vroegtijdig af. Voordat behandelaren patiënten hiervan op de hoogte konden stellen, plaatste de registratiehouder deze informatie online. Dit werd als onprettig ervaren. Ondanks de negatieve uitkomst van het VT-traject werd het patiëntgerichte besluit om de VT tijdelijk door te laten gaan zeer gewaardeerd en zijn partijen positief over de afronding van het VT-traject. Het Zorginstituut adviseerde de minister om patiënten maximaal een jaar de tijd te geven om te stoppen met rhPTH 1-84 en over te stappen op een alternatief. De einddatum van het VT-traject werd niet officieel ingekort in de Regeling zorgverzekering (Rzv). Dit leidde tot verwarring. Mocht een vergelijkbare situatie zich in de toekomst weer voordoen, dan is het verstandig om ook de einddatum van het VT-traject officieel in te korten in de Rzv en de Bijlage 2 voorwaarde hierop aan te passen.

4.7 Problemen voorafgaand of tijdens een VT-traject zijn meestal op te lossen

Als er problemen ontstonden voorafgaand of tijdens een VT-traject, ervaren partijen dat er ruimte is om dit te bespreken met het Zorginstituut en hier samen een oplossing voor te vinden. Niet alle problemen bleken oplosbaar. Zo zorgden onduidelijkheden met betrekking tot de inzet en bekostiging van de diagnostiek in het VT-traject van de NTRK-remmers ervoor dat niet alle patiënten die in aanmerking zouden kunnen komen voor behandeling werden gevonden. Daardoor is er (nog steeds) sprake van onderdiagnose en dus ook onderbehandeling.

4.8 De betrokkenheid van het Zorginstituut werd grotendeels als positief ervaren

Het regelmatige contact tussen de registratiehouder en het Zorginstituut werd door de registratiehouders als constructief en prettig ervaren. Een registratiehouder gaf aan de hoge mate van betrokkenheid bij bijvoorbeeld de scoping als positief te ervaren, en zou in andere trajecten/beoordelingen op eenzelfde manier betrokken willen worden. In het VT-traject van de NTRK-remmers (twee middelen in één traject) nam het Zorginstituut het voortouw in de aanloop naar het VT-traject. Normaliter is de registratiehouder in de *lead*. Eén van de partijen geeft aan dat het Zorginstituut ook in toekomstige ziektespecifieke trajecten, waarbij meerdere registratiehouders betrokken zijn, een prominentere rol mag pakken. Tot slot werd door partijen genoemd dat het Zorginstituut meer standaardinformatie over de VT beschikbaar mag stellen dat bijvoorbeeld te gebruiken is door patiëntenorganisaties om hun leden te informeren.

5 De actiepunten uit de eerste evaluatie zijn grotendeels opgepakt

De vijf actiepunten uit de vorige evaluatie zijn grotendeels opgepakt (**Tabel 4**). Van de meeste aanpassingen is nog onbekend of ze effect hebben gehad. Daarvoor is de implementatie te kort geleden om hier iets over te kunnen zeggen. De twee (potentiële) knelpunten die naar voren kwamen uit de eerste evaluatie zijn nog niet (volledig) opgelost (**Tabel 5**).

Tabel 4: Vervolgacties en voortgang

Vervolgactie	Verantwoordelijke	Voortgang
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.	ZIN en ZN	Er is meer duidelijkheid over de verschillen en overeenkomsten tussen VT, DAP en ODAP, maar verdere stroomlijning is gewenst.
We maken beleid om een tweede middel voor eenzelfde indicatie waarvoor al een VT loopt 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.	ZIN	Twee geneesmiddelen voor dezelfde indicatie kunnen gelijktijdig een VT-traject doorlopen. Door een aanpassing in de procedure is het mogelijk om in geval van onvoorziene, aan de betrokkenen niet te verwijten omstandigheden de maximale termijn van zeven jaar om te zetten naar een maximale termijn van veertien jaar. De definitie van *unmet medical need* is verduidelijkt in de procedure.
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.	ZIN, VWS en partijen	De procedure is op deze punten aangepast.
We onderzoeken of aanpassing van de eisen rondom de indicatiecommissie de werkbaarheid voor commissieleden kan vergroten zonder dat hierbij de kritische blik verloren gaat.	ZIN	De eisen rondom de indicatiecommissie zijn versoepeld.
We nemen de procedurebeschrijving door om te na te gaan welke onduidelijke punten aangescherpt kunnen worden en welke aanpassingen nodig zijn.	ZIN	De procedure is geüpdatet.

Tabel 5: Knelpunten en voortgang

Knelpunt	Verantwoordelijke	Voortgang
Gebrek aan onafhankelijke financiering voor patiëntenorganisaties, beroepsgroepen en dataverzameling	**VWS**	De minister zegde toe deze signalen nader te onderzoeken, waaronder de mogelijkheid van financiering van onafhankelijke dataverzameling voor VT-trajecten uit het VT-budget. Een oplossing is er nog niet.
Ontbreken van patiëntenorganisatie of beroepsgroep in geval van (ultra) weesgeneesmiddelen.	**ZIN**	De VSOP wil in het geval van het ontbreken van een patiëntenorganisatie meezoeken naar oplossingen.

5.1 Er is meer duidelijkheid over de verschillen en overeenkomsten tussen VT, DAP en ODAP, maar stroomlijning is gewenst

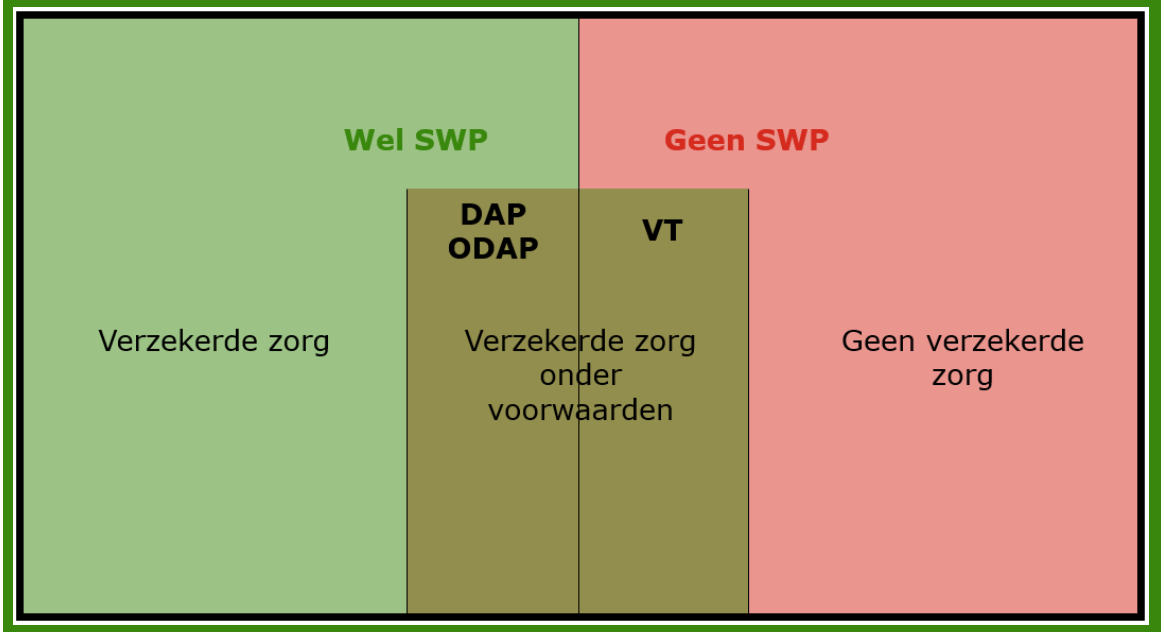
Uit de eerste evaluatie bleek dat het voor partijen niet altijd duidelijk is welke routes tot het basispakket er zijn voor veelbelovende geneesmiddelen met weinig bewijs en welke route per situatie het meest passend is. Het Zorginstituut bracht naar aanleiding van de eerste evaluatie in kaart hoe de VT zich verhoudt tot het *Drug Acces Protocol* (DAP) en het *Orphan Drug Access Protocol* (ODAP) (**Figuur 1**). Dit is gepresenteerd tijdens de informatiebijeenkomst die het Zorginstituut organiseerde op 10 mei 2023. Daarnaast is dit figuur opgenomen in de *Q&A Voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals*[4]. In de tweede evaluatie geven partijen aan dat het onduidelijk is waarom de verschillende routes (VT, DAP en ODAP) naast elkaar bestaan. Ook het Zorginstituut ervaarde dat de scheiding tussen de verschillende procedures tot ongewenste situaties kan leiden (**Tekstblok 7: Pralsetinib en selpercatinib**). Het Zorginstituut wil daarom samen met ZN (mede-uitvoerder van de (O)DAP-trajecten) en VWS (beleidsmaker) de mogelijkheden voor een gemeenschappelijke procedure voor voorwaardelijke toelating verkennen waarbij de sterke punten van zowel de DAP, ODAP als VT worden benut. VWS neemt dit punt mee in de beleidsmatige evaluatie van de VT-procedure. Geneesmiddelen opgenomen in DAP en ODAP staan in **Bijlage 6**.

Tekstblok 7: Pralsetinib en selpercatinib

Selpercatinib en pralsetinib zijn geneesmiddelen die beiden op basis van ongecontroleerde fase 1/2 studies als *conditional* zijn geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met gevorderd *RET*-fusiepositief niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met een RET-remmer. Pralsetinib werd in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. Het Zorginstituut concludeerde dat pralsetinib als eerstelijns- en tweedelijnsbehandeling vanwege onvoldoende bewijs *niet* voldoet aan SWP. Selpercatinib werd *niet* in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. Als eerstelijnsbehandeling voldoet selpercatinib *niet* aan SWP vanwege onvoldoende bewijs. De resultaten van de gerandomiseerde fase 3 studie LIBRETTO-431 voor RET-fusiepositief NSCLC in de eerste lijn, met selpercatinib vs. chemotherapie en/of immuuntherapie worden afgewacht. Voor selpercatinib als tweedelijnsbehandeling bij gemetastaseerd RET-fusiepositief NSCLC gaf de CieBOM een voorlopig positief advies uit in afwachting van de resultaten van de eerdergenoemde LIBRETTO-431 studie. Selpercatinib is sinds 1 mei 2022 voor de tweedelijnsbehandeling in de DAP geplaatst. Na een eerste verkenning leken beide middelen te kunnen voldoen aan de selectiecriteria voor de VT, maar beide registratiehouders kozen ervoor de definitieve registratie van de EMA af te wachten. Opvallend is dat beide middelen voor dezelfde indicatie zijn geregistreerd op basis van vergelijkbare kwaliteit van bewijs, maar dat door verschillende oordelen over de sluisplaatsing selpercatinib (niet-sluis) als tweedelijnsbehandeling *wel* toegankelijk is voor patiënten (via DAP) en pralsetinib (sluis) *niet*. Een nadelig effect is dat er in deze specifieke casus geen concurrentie kan plaatsvinden.

[4] Veelgestelde vragen en antwoorden Voorwaardelijke Toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals | Publicatie | Zorginstituut Nederland

Figuur 1: De overeenkomsten en verschillen tussen (O)DAP en VT.



DAP: *Drug access protocol* (oncologie); ODAP: *Orphan drug access protocol* (weesgeneesmiddelen); SWP: Stand van de wetenschap en praktijk; VT: Voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*

De overeenkomst tussen geneesmiddelen in de VT, DAP en ODAP is dat er onzekerheden bestaan rondom de effectiviteit van deze geneesmiddelen en dat de geneesmiddelen in deze procedures onder voorwaarden verzekerde zorg zijn. Via gecoördineerde en gecontroleerde toegang met aanvullende afspraken wordt nagegaan of en op welke wijze zij definitief het basispakket kunnen instromen. Een belangrijk verschil is dat geneesmiddelen in de DAP en ODAP onder voorwaarden voldoen aan SWP en geneesmiddelen in de VT (nog) niet.

Partijen geven aan dat DAP en ODAP vlottere en minder arbeidsintensieve processen zijn dan de VT. Verder gaven registratiehouders aan dat er meer transparantie is over de financiering bij DAP- en ODAP-trajecten dan bij VT-trajecten. Dit maakt het voor hen makkelijker om een (O)DAP-traject aan te gaan. Registratiehouders geven aan onder andere terughoudend te zijn voor deelname aan de VT omdat de budgetoverwegingen bij het overeenkomen van een prijsarrangement niet transparant zijn. Er zou gekeken kunnen worden naar de betaalmodellen die worden gehanteerd bij DAP en ODAP of bij organisaties in andere landen. Ook wordt de onduidelijkheid over het nog openstaande budget en de eventuele 'wachtrij' die daardoor ontstaat als een onzekere factor beschouwd. Dit speelt niet bij DAP- en ODAP-trajecten.

5.2 Twee geneesmiddelen voor dezelfde indicatie kunnen gelijktijdig een VT-traject doorlopen

Door een aanpassing van de procedure is het mogelijk om een tweede geneesmiddel voor eenzelfde indicatie aan een lopend VT-traject toe te voegen. Als Middel B net als Middel A voorwaardelijk wordt toegelaten, dan kan de inclusie van patiënten in het VT-onderzoek van Middel A vertraging oplopen. Met name bij weesgeneesmiddelen is dit een reëel risico vanwege de lage prevalentie of incidentie. Het Zorginstituut concludeerde dat het in dergelijke gevallen mogelijk moet zijn om de maximale termijn van zeven jaar om te zetten naar een maximale termijn van veertien jaar. De minister nam op 25 september 2023 het voorstel van het Zorginstituut over om in geval van onvoorziene, aan de betrokkenen niet te verwijten omstandigheden de maximale termijn van zeven jaar om te zetten naar een maximale termijn van veertien jaar.[5] Deze situatie heeft zich vooralsnog niet voorgedaan.

[5] https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2023/09/25/beleidswijziging-voorwaardelijke-toelating-van-geneesmiddelen-tot-het-basispakket-van-de-zorgverzekering

Het selectiecriterium *unmet medical need* is naar aanleiding van de eerste evaluatie verduidelijkt in de VT-procedure. Op basis van de beoordeling door de EMA is al goed te beoordelen of een geneesmiddel voor een VT-traject in aanmerking kan komen. Of er sprake is van een *unmet medical need* is echter niet altijd expliciet, voldoende specifiek en voor alle relevante subgroepen van patiënten in de EPAR beschreven. Ook kan het voorkomen dat een ander geneesmiddel voor de betreffende indicatie wel is geregistreerd door de EMA, maar nog niet is opgenomen in het basispakket. In dat geval is het alternatieve middel niet beschikbaar voor Nederlandse patiënten en kan er in Nederland nog steeds sprake zijn van een *unmet medical need*. Een VT is dan een optie. Daarnaast voldoen geneesmiddelen die zijn opgenomen in de VT nog niet aan SWP. Dit biedt ruimte voor meerdere behandelingen voor eenzelfde indicatie in de VT. Indien de beroepsgroep en patiëntenvereniging aanwijzingen hebben dat er bijvoorbeeld bij een bepaalde subgroep toch nog sprake is van een *unmet medical need*, dan zal het Zorginstituut dit meewegen in het oordeel of een geneesmiddel in aanmerking kan komen voor de VT. Op basis van deze beoordeling kan het Zorginstituut concluderen dat er een *unmet medical need* is, ook wanneer dit niet expliciet, voldoende specifiek en voor alle relevante subgroepen van patiënten in de EPAR is beschreven.

5.3 Actiepunten om doorlooptijd van Fase 2 te verkorten opgepakt

Een van de redenen waarom de gestreefde doorlooptijd van Fase 2 (overeenkomen prijsarrangement en opstellen convenant; streefwaarde zes maanden) niet altijd behaald werd was omdat partijen het opstellen van het convenant lieten liggen, bijvoorbeeld omdat ze eerst de afronding van het prijsarrangement wilden afwachten. Daarnaast zagen we tijdens de eerste evaluatie dat het eerste bod van VWS 3 tot 4,5 maand na de adviesbrief van ZIN werd uitgebracht. Ondanks dat tot nu toe in alle VT-trajecten het prijsarrangement eerder rond was dan het convenant, merkt het Zorginstituut dat registratiehouders behoefte hebben aan zekerheid rondom het slagen van een prijsovereenkomst. Hoe sneller het BFAG een eerste bod uitbrengt, hoe sneller een prijsarrangement overeen te komen is en hoe sneller het convenant serieus zal worden opgepakt. In de procedure is inmiddels benadrukt dat na aanwijzing van een potentiële kandidaat partijen direct dienen te starten met het opstellen van het convenant. Ook informeert het Zorginstituut VWS nu tijdig dat er mogelijk een potentiële kandidaat aan komt, zodat het BFAG zich beter kan voorbereiden op het uitbrengen van een eerste bod. Onlangs gaf VWS aan de samenwerking, waarbij het Zorginstituut tijdig communiceert dat er een potentiële VT-kandidaat aankomt, prettig te vinden. Daarnaast stelde VWS voor om aan het proces toe te voegen dat de minister vanaf nu via een brief aan het Zorginstituut en de registratiehouder laat weten of het advies al dan niet wordt overgenomen. In die brief kan de minister benadrukken dat het doel is Fase 2 van de procedure zo snel als mogelijk te doorlopen. Er is nog onvoldoende ervaring opgedaan met deze nieuwe werkwijze om het effect te bepalen.

Uit de eerste evaluatie bleek dat voor geneesmiddelen die instromen na een negatief advies dat meer dan zes maanden geleden werd uitgebracht door ZIN, meer tijd nodig is dan de gestreefde vier maanden om het onderzoeksvoorstel te beoordelen (Fase 1). Dit komt omdat moet worden nagegaan of de *evidence gap* nog steeds up-to-date is (maximaal twee maanden extra). Deze aanpassing is doorgevoerd in de procedure. Overigens blijft het streven om de onderzoeksvoorstellen zo snel mogelijk te beoordelen. Inmiddels is één geneesmiddel aangewezen als potentiële VT-kandidaat nadat een negatief advies meer dan zes maanden geleden werd uitgebracht door ZIN. In deze casus bleek de extra beoordelingstijd niet nodig.

5.4 De eisen rondom de indicatiecommissie zijn versoepeld

Uit de eerste evaluatie bleek dat het lastig is om aan de samenstellingseisen zoals geformuleerd in de VT-procedure te kunnen voldoen. De samenstelling weerspiegelt het ‘ideale plaatje’. De eisen hieromtrent zijn niet wettelijk vastgelegd. Per casus bekijken we wat haalbaar en nodig is. Het is vooral van belang dat er meerdere mensen met een kritische blik betrokken zijn, waarvan liefst ook een onafhankelijk persoon.

5.5 De VT-procedure is verduidelijkt en aangepast

Uit de eerste evaluatie bleek dat er behoefte is om de procedure op verschillende punten te verduidelijken. Zowel de proceduretekst[6] als de *frequently asked questions* (FAQ)[7] zijn geüpdatete en verduidelijkt om de onduidelijkheden die leefden over de procedure zoveel als mogelijk weg te nemen. Daarnaast organiseerde het Zorginstituut op 10 mei 2023 een hybride informatiebijeenkomst over de *Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals*. Tijdens deze bijeenkomst werd ingegaan op vragen rondom de VT die partijen aandroegen en werden ervaringen met de VT-procedure gedeeld.

Daarnaast is de procedure op de volgende punten aangepast:
- Definitie *unmet medical need* (zie paragraaf 5.2);
- Twee geneesmiddelen voor eenzelfde indicatie in de VT (zie paragraaf 5.2);
- Eisen rondom de indicatiecommissie (zie paragraaf 5.4);
- Doorlooptijden (zie paragraaf 5.3);
- Er is verduidelijkt dat om voor een vroegtijdige indiening in aanmerking te kunnen komen duidelijk moet zijn wat de *evidence gap* is.

5.6 Onafhankelijke financiering van patiëntenorganisaties, beroepsgroep en dataverzameling is gewenst

Aangezien het Zorginstituut niet gaat over de financiering van patiëntenorganisaties, beroepsgroepen en dataverzameling, bracht het Zorginstituut dit knelpunt bij de minister onder de aandacht via de aanbiedingsbrief bij het evaluatierapport.[8] We gaven aan dat het gebrek aan onafhankelijke financiering een reden kan zijn voor partijen om een VT-traject niet te overwegen. Op 17 augustus 2022 gaf de minister in een Kamerbrief o.a. aan de mogelijkheid van financiering van onafhankelijke dataverzameling voor VT-trajecten uit het VT-budget, nader te onderzoeken.[9] Ook in deze tweede evaluatie werd de behoefte aan een onafhankelijke financiering nadrukkelijk uitgesproken door partijen. Partijen benadrukken dat de VT een arbeidsintensief en duur proces is en dat capaciteitsproblemen in de toekomst steeds vaker een rol zullen spelen.

5.7 De VSOP wil in het geval van het ontbreken van een patiëntenorganisatie meezoeken naar oplossingen

Eén van de selectiecriteria is dat een patiëntenorganisatie en beroepsgroep mede-indieners moeten zijn van het VT-dossier. Een knelpunt dat in de eerste evaluatie naar voren kwam, is dat voor sommige (ultra)weesgeneesmiddelen een patiëntenorganisatie en/of beroepsvereniging niet bestaat, of dat deze niet in staat zijn om bij te dragen aan de VT-procedure vanwege gebrek aan tijd, expertise en/of financiële middelen. Het Zorginstituut heeft met de VSOP – de patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen – besproken of zij hier een rol in kunnen spelen. De VSOP gaf aan in geval van het ontbreken van een patiëntenorganisatie mee te willen zoeken naar oplossingen. De VSOP benadrukte opnieuw bij het Zorginstituut dat financiering voor dit soort activiteiten ontbreekt en gewenst is.

Partijen wijzen het Zorginstituut er op dat de Commissie Wees (CieWees) een (ondersteunende) rol zou kunnen spelen in VT-trajecten in het geval een beroepsvereniging voor een (ultra) zeldzame aandoening niet bestaat, of indien de beroepsgroep onvoldoende in staat is om bij te dragen aan of onvoldoende ervaring heeft met de VT-procedure.

Vooralsnog heeft de situatie van het ontbreken van een patiëntenorganisatie of beroepsgroep in geval van (ultra) weesgeneesmiddelen zich nog niet voorgedaan. Desalniettemin is het prettig, mocht dat in de toekomst nodig blijken, advies te kunnen vragen bij de VSOP, een

[6] https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2023/09/25/beleidswijziging-voorwaardelijke-toelating-van-geneesmiddelen-tot-het-basispakket-van-de-zorgverzekering
[7] Veelgestelde vragen en antwoorden Voorwaardelijke Toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals | Publicatie | Zorginstituut Nederland
[8] Eerste evaluatie procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals | Rapport | Zorginstituut Nederland
[9] Kamerbrief bij evaluatierapport voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals | Kamerstuk | Rijksoverheid.nl

organisatie met veel kennis over patiëntenverenigingen bij zeldzame aandoeningen. Ook de CieWees willen we betrekken in VT-trajecten als dat van meerwaarde lijkt te zijn.

6 Conclusie en vervolg

6.1 Conclusie

Alle GVS- en sluisgeneesmiddelen waarbij de registratiehouder een eerste contact heeft gelegd met het Zorginstituut en die in aanmerking zouden kunnen komen voor de VT, zijn gesignaleerd met de huidige werkwijze. Er is minder goed zicht op of dit ook het geval is bij extramurale geneesmiddelen en geneesmiddelen die in de sluis zijn geplaatst en waarbij nog geen contact is geweest tussen de registratiehouder en het Zorginstituut of bij intramurale niet-sluisgeneesmiddelen. Het verkennende gesprek blijkt een nuttig instrument om de route voor een geneesmiddel tot het basispakket te bepalen. *Conditionals* die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT worden niet altijd aangemeld.

Uit gesprekken met interne en externe stakeholders blijkt dat een VT-traject ook gewenst is voor bepaalde geneesmiddelen die géén weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* zijn (1e selectiecriterium). Internationale dataverzameling kan er toe bijdragen dat dataverzameling sneller gaat en VT-trajecten korter kunnen duren dan maximaal 7 of 14 jaar (5e selectiecriterium).

Sinds de vorige evaluatie wees het Zorginstituut twee geneesmiddelen aan als potentiële kandidaat voor de VT. De onderzoeksvoorstellen werden binnen de gestreefde doorlooptijd beoordeeld. Het overeenkomen van een prijsarrangement en het opstellen van een convenant werd in beide VT-aanvragen *niet* binnen de gestreefde zes maanden afgerond.

In drie VT-trajecten (vier geneesmiddelen) is ervaring opgedaan met de procedure gedurende een VT-traject. Uit de evaluatie hiervan komen sterke punten en verbeterpunten naar voren. Het convenant biedt voldoende handvatten, maar het proces om een convenant op te stellen verloopt langzaam. De indicatiecommissies werken goed en de jaarlijkse klankbordbijeenkomsten zijn informatief voor partijen. Deelname aan een VT-traject kost partijen veel tijd, maar financiering hiervoor is vanuit de VT-procedure niet geregeld. Behandelaren en patiëntenverenigingen geven aan dat het voor hen belangrijk is financieel onafhankelijk te zijn van de registratiehouder. Het verplichte nevenonderzoek werd niet in alle trajecten als nuttig ervaren. Daarnaast wordt aangegeven dat meer aandacht nodig is voor de afronding van VT-trajecten. Problemen voorafgaand of tijdens een VT-traject zijn meestal op te lossen. De betrokkenheid van het Zorginstituut werd grotendeels als positief ervaren.

In de eerste evaluatie uit 2022 is een aantal actiepunten opgesteld. Uit de tweede evaluatie blijkt dat deze actiepunten grotendeels opgepakt zijn:

- Er is meer duidelijkheid over de verschillen en overeenkomsten tussen VT, DAP en ODAP, maar stroomlijning is gewenst.
- Een tweede geneesmiddel voor dezelfde indicatie kan aan een lopend VT-traject worden toegevoegd. Dit blijkt echter een ingewikkeld proces.
- Actiepunten om de doorlooptijd van Fase 2 (opstellen convenant en overeenkomen prijsarrangement) te verkorten zijn opgepakt. De doorlooptijd is echter nog steeds hoog.
- De eisen rondom de indicatiecommissie zijn versoepeld.
- De VT-procedure is verduidelijkt en aangepast.
- Onafhankelijke financiering van patiëntenorganisaties, beroepsgroep en dataverzameling is gewenst, maar nog niet geregeld.
- De VSOP wil in het geval van het ontbreken van een patiëntenorganisatie meezoeken naar oplossingen.

6.2 Vervolgacties

Op basis van de resultaten van deze tweede evaluatie van de uitvoering van de VT-procedure zetten we drie vervolgacties in, te weten:

1. Het Zorginstituut optimaliseert de selectie van VT-kandidaten door te onderzoeken hoe de triage te verbeteren is. Zo kunnen registratiehouders in een zo vroeg mogelijk stadium een VT-aanvraag initiëren. Dit sluit aan bij het plan van aanpak dat is opgesteld door het

Ministerie van VWS om te komen tot een stelselverbetering voor pakketbeheer van geneesmiddelen.[10] Daartoe is het van belang om:

- Actief op zoek te gaan naar mogelijke VT-kandidaten binnen:
  - Sluisgeneesmiddelen en extramurale geneesmiddelen waarbij nog geen contact is geweest tussen de registratiehouder en het Zorginstituut;
  - Intramurale niet-sluisgeneesmiddelen die niet voldoen aan SWP vanwege onvoldoende bewijs.
- Samen met ZN en VWS de mogelijkheden te verkennen voor een gemeenschappelijke procedure voor voorwaardelijke toelating waarbij de sterke punten van zowel de DAP, ODAP als VT worden benut. VWS neemt dit punt mee in de beleidsmatige evaluatie van de VT-procedure.
- Te onderzoeken of een VT-aanvraag al voorafgaand aan registratie op te starten is.
- Te onderzoeken of aanpassing van het eerste selectiecriterium (het betreft een geneesmiddel dat is geregistreerd door de EMA en de status heeft van weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* voor de benoemde indicatie in het dossier voor voorwaardelijke toelating) ertoe bijdraagt dat geneesmiddelen waarvoor een VT gewenst is, daadwerkelijk in de VT komen. VWS neemt dit punt mee in de beleidsmatige evaluatie van de VT-procedure.

2. Het Zorginstituut gaat met VWS in gesprek over knelpunten in de procedure:
   - Registratiehouders vragen om meer transparantie over de budgetoverwegingen bij het overeenkomen van een prijsarrangement. Er zou bijvoorbeeld gekeken kunnen worden naar de betaalmodellen die worden gehanteerd bij DAP en ODAP of bij organisaties in andere landen. Ook kan het helpen als registratiehouders vaker eerder in gesprek gaan met VWS over een verlaagde prijs gedurende VT. VWS geeft aan dat het BFAG ook tijdens Fase 1 van de procedure openstaat voor gesprekken met registratiehouders als deze concrete vragen hebben.
   - Registratiehouders van *conditionals* zien veelal af van een VT-traject. Het Zorginstituut zoekt uit hoe de knelpunten met betrekking tot het opzetten van het verplichte nevenonderzoek bij *conditionals* opgelost kunnen worden. Hierover gaat het Zorginstituut vervolgens in gesprek met VWS.
   - De behoefte aan een onafhankelijke financiering van patiëntenorganisaties, beroepsgroep en dataverzameling.

3. Het Zorginstituut gaat na of de procedure te verbeteren is door:
   - Te onderzoeken hoe het opstellen van een convenant te vergemakkelijken is en hoe de werkbelasting voor de VT-procedure te verminderen is.
   - Bij toekomstige VT-trajecten meer aandacht te besteden aan de overgang van vergoeding vanuit het basispakket via de VT naar 'volwaardige' vergoeding vanuit het basispakket.
   - Te onderzoeken of het Zorginstituut meer standaardinformatie over de VT beschikbaar kan stellen die bijvoorbeeld door patiëntenorganisaties te gebruiken is om hun leden te informeren.

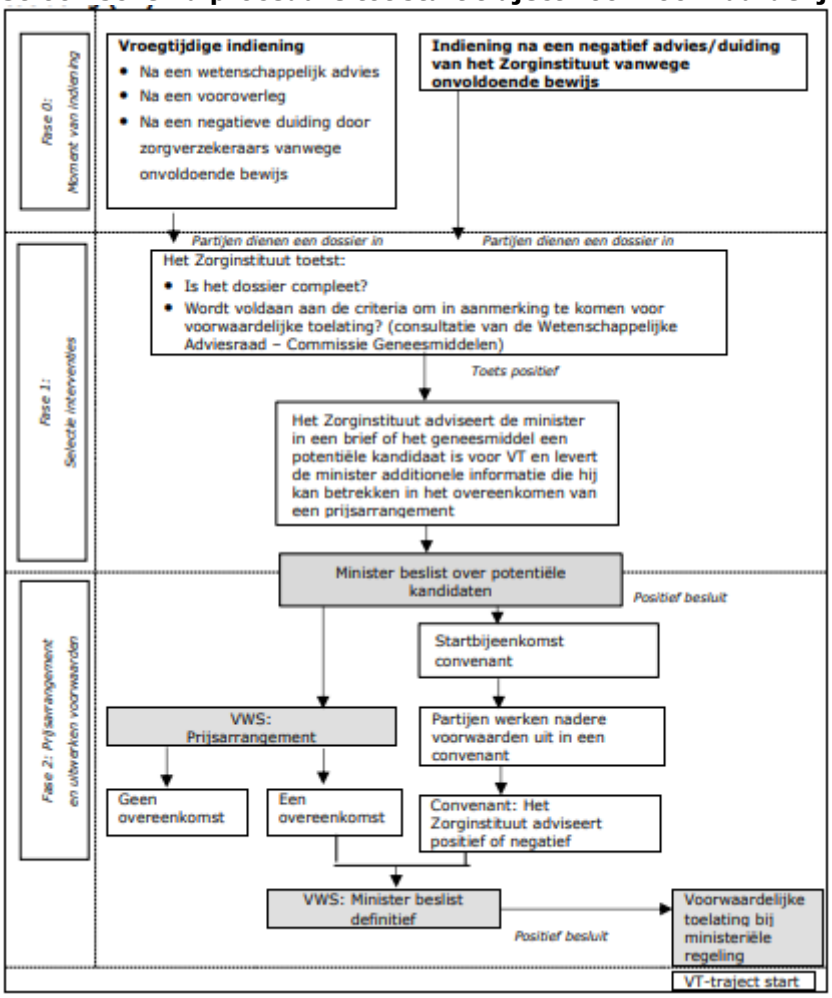
6.3 Toekomstige evaluatie

Het Zorginstituut evalueert de uitvoering van de VT-procedure elke twee jaar. De volgende evaluatie vindt plaats in 2026. Voorafgaand aan deze evaluatie nemen we de evaluatievragen opnieuw onder de loep en passen deze waar nodig aan.

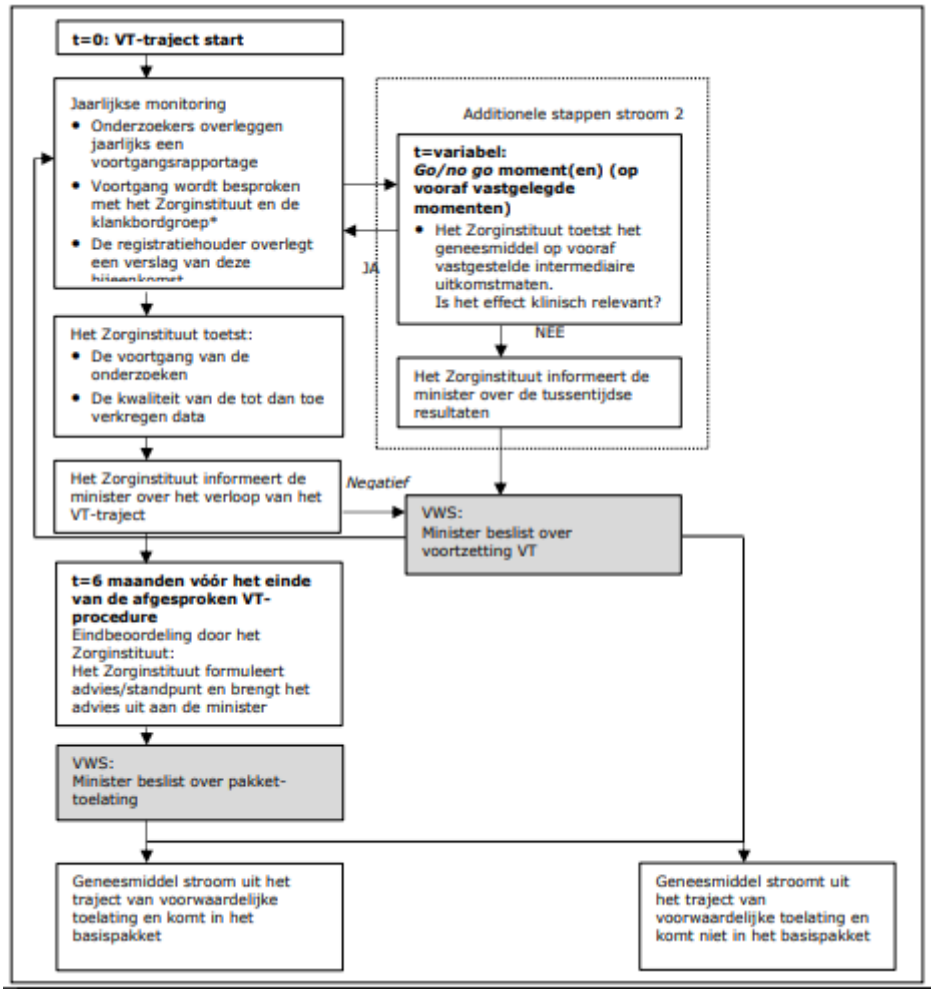
[10] Kamerbrief over naar een toekomstbestendig stelsel voor de vergoeding van nieuwe dure geneesmiddelen uit het basispakket | Kamerstuk | Rijksoverheid.nl

Bijlage 1 – Proces voorwaardelijke toelating

Stroomschema procedure tot start traject voor voorwaardelijke toelating



Stroomschema procedure gedurende een traject van voorwaardelijke toelating



Bijlage 2 – Methode

Evaluatievraag 1 en 2: Geneesmiddelen in de VT

Deskresearch

- Aanmeldingen en verkennende gesprekken voor VT zijn in kaart gebracht.
- Alle GVS- en sluisgeneesmiddelen zijn in kaart gebracht, gecheckt op de huidige criteria voor de VT en vergeleken met de aanmeldingen voor de VT.
- Alle intramurale niet-sluisgeneesmiddelen die niet voldoen aan SWP of die zijn opgenomen in de DAP of ODAP, zijn in kaart gebracht, gecheckt op de huidige criteria voor de VT en vergeleken met de aanmeldingen voor de VT.
- Voor alle GVS- en sluisgeneesmiddelen die niet voldoen aan SWP en die ook niet voldoen aan de criteria voor VT is nagegaan of een vorm van VT gewenst zou zijn geweest.

Intern kwalitatief onderzoek bij secretarissen WAR-CG, teammanager, team OWIZ (project VVTB) en adviseur gepast gebruik

- Lijst met GVS- en sluisgeneesmiddelen en of deze voldoen aan VT is intern gedeeld voor een check op juistheid.
- In een intern overleg is de volgende vraag besproken:
    - Krijgen we de juiste geneesmiddelen in de VT?

Extern kwalitatief onderzoek

- In overleggen met partijen (de Federatie Medisch Specialisten (FMS), HollandBIO, de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG), de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), de Patiëntenfederatie, de VSOP, VWS/BFAG en Zorgverzekeraars Nederland (ZN)) zijn de volgende vragen voorgelegd:
    - Hoe zijn jullie ervaringen met de VT?
    - Hebben jullie suggesties voor verbetering van deze procedure?
    - Wat is uw visie op de huidige selectiecriteria voor VT?
    - Is aanpassing of uitbreiding van de selectiecriteria gewenst? Op welke wijze en waarom?
- Aan ZN is aanvullend de volgende vraag voorgelegd:
    - Hoe zien jullie het bestaan van de VT en de DAP naast elkaar in de toekomst?
- Aan VWS/BFAG zijn aanvullende de volgende vragen voorgelegd:
    - De informatie die het Zorginstituut aanlevert voor prijsonderhandeling was eerst uitgebreider en nu summier. Is dat voldoende?
    - Is er al nagedacht over alternatieve financiering van patiëntenorganisaties en beroepsgroepen betrokken bij VT-trajecten? En financiering van onafhankelijke dataverzameling?
- Tijdens de ronde tafel weesgeneesmiddelen zijn de volgende vragen voorgelegd:
    - Zien jullie een plaats voor niet-geregistreerde geneesmiddelen voor weesindicaties in de VT?
    - Wat kan de VT leren van ODAP?
    - Zijn er andere meegevers voor de evaluatie?

Evaluatievraag 3: Doorlooptijden

Deskresearch

De doorlooptijden van de verschillende VT-aanvragen is in kaart gebracht. En er is nagegaan of de processen binnen de gestreefde maximale doorlooptijden werden doorlopen.

Evaluatievraag 4: Ervaring tijdens de VT

Extern kwalitatief onderzoek

Partijen die ervaring hebben opgedaan met de procedure zijn gemaild: registratiehouders, beroepsgroepen/behandelaren, patiëntverenigingen, onderzoekscentra.

Partijen die ook zijn benaderd voor de beantwoording van evaluatievraag 1 zijn tijdens dit gesprek gevraagd naar hun ervaringen met de VT: zorgverzekeraars en VWS/BFAG.

Evaluatievraag 5: Actiepunten uit evaluatie 1

Deskresearch

We zijn nagegaan of de actiepunten zijn opgepakt en wat er nog nodig is om het actiepunt verder te implementeren.

Bijlage 3 – Geneesmiddelen met negatieve beoordeling door het Zorginstituut

Geneesmiddelen die in aanmerking kunnen komen voor de VT

Stofnaam (Merknaam®)	**GVS/sluis**	**Eindconclusie**	**VT-status**
Atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) Subgroep kinderen die al symptomen hebben	Sluis	Geen SWP vanwege onvoldoende bewijs	Aangewezen als potentiële kandidaat voor de VT
Risdiplam (Evrysdi®) Subgroep >25 jaar bij start van de behandeling.	GVS	Geen SWP vanwege onvoldoende bewijs	Aangewezen als potentiële kandidaat voor de VT Omdat het gaat om een indicatie waarvoor reeds een VT-traject loopt in de oude VT-procedure, adviseerde het Zorginstituut in 2022 om te verkennen of dit middel in een gezamenlijk traject via de oude VT-procedure kan meelopen.
Pralsetinib (Gavreto®)	Sluis	Geen SWP vanwege onvoldoende bewijs	VT is overwogen Registratiehouder zag af van VT De tijd en moeite die het kost om een register op te zetten om aan de onderzoekverplichting te kunnen voldoen, staat niet in verhouding tot wat er met de verzamelde gegevens gedaan wordt.
Migalastat (Galafold®)	GVS	Geen SWP vanwege onvoldoende bewijs	De optie voor een VT voor een subgroep van patiënten die niet in aanmerking komt voor de huidige standaardbehandeling ERT is voorgelegd aan de registratiehouder. De beroepsgroep bracht in kaart voor welke patiënten sprake is van een *unmet medical need* en een VT gewenst is. Het is aan de registratiehouder om te beslissen of een VT-dossier wordt ingediend.

Geneesmiddelen die niet voldeden aan de inclusiecriteria voor de VT

Stofnaam (Merknaam®)	**GVS/sluis**	**Eindconclusie**	**Reden niet in de VT**
Pitolisant (Ozawade®)	GVS	Geen SWP	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* • Geen *unmet medical need* • Geen SWP, pakketvraag is reeds beantwoord
Doxylaminesuccinaat (Xonvea®)	GVS	Geen SWP	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* • Geen *unmet medical need* • Geen SWP, pakketvraag is reeds beantwoord
Dexamethason/levofloxacine (Ducressa®)	GVS	Geen SWP	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* • Geen *unmet medical need* • Geen SWP, pakketvraag is reeds beantwoord
Ravulizumab (Ultomiris®)	Sluis	Geen SWP	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* • Geen *unmet medical need* • Geen SWP, pakketvraag is reeds beantwoord
Niraparib (Zejula®) Subgroep met een bewezen BRCA1/2-mutatie	Sluis	Geen SWP	• Geen *unmet medical need* • Geen SWP, pakketvraag is reeds beantwoord
Stofnaam (Merknaam®)	**GVS/sluis**	**Eindconclusie**	**Reden niet in de VT**
Vericiguat (Verquvo®)	GVS	Geen SWP vanwege onvoldoende bewijs	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional*
Baloxavir marboxil (Xofluza®)	GVS	Geen SWP	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* • Geen SWP, pakketvraag is reeds beantwoord
Abemaciclib (Verzenios®)	Sluis	Geen SWP	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* • Geen SWP, pakketvraag is reeds beantwoord

Bijlage 4 – Geneesmiddelen negatief geduid door ZN (geen SWP)

Stofnamen negatief geduid door ZN (Geen SWP)

Stofnaam (Merknaam®)	**Reden niet in VT**
Imlifidase (Idefirix®)	• Geen *unmet medical need*
Darolutamide (Nubeqa®)	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* • Geen *unmet medical need*
Capmatinib (Tabrecta®)	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional*
Neratinib (Nerlynx®)	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional*
Sotrovimab (Xevudy®)	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional*
Elivaldogene autotemcel (Skysona®)	• Geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* • Teruggetrokken van de markt op verzoek van de registratiehouder
Pemigatinib (Pemazyre®	• Negatief CieBOM advies, dus geen SWP op basis van voldoende bewijs.
Zanamivir (Dectova®)	• De registratiehouder zette de aanvraag niet door. Om voor een VT-traject in aanmerking te kunnen komen is een centrale rol voor de registratiehouder weggelegd.
Belantamab (Blenrep®)	• Het middel is teruggetrokken door de EMA. De verwachting is dat het middel terugkomt als combinatietherapie.
Stofnaam (Merknaam®)	**(Mogelijke) kandidaten voor de VT**
Dostarlimab (Jemperli®)	• Geen SWP op basis van *on*voldoende bewijs. Omdat een RCT in deze patiëntenpopulatie mogelijk was is dostarlimab niet door cieBOM beoordeeld.
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Geen SWP op basis van *on*voldoende bewijs. Een fase III studie loopt.
Teduglutide (Revestive®)	Dit is een extramuraal geneesmiddel. Ondanks de negatieve beoordeling van het Zorginstituut in 2018 vroeg de registratiehouder een *add-on* status aan. ZN keurde deze af. Teduglutide is inmiddels aangewezen als potentiële kandidaat voor de VT.

Bijlage 5 – Doorlooptijden van de procedure tot start van het VT-traject

Atidarsagene autotemcel (Libmeldy®)

	Duur fase 1		**Duur fase 2**	
Geneesmiddel	**Dossier ingediend**	**Adviesbrief ZIN potentiële kandidaat**	**Akkoord minister start fase 2**	**Datum vervolgadvies naar de minister**
Atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) Indiening na negatief advies (27-9-2022) Registratie 17-12-2020	21-2-2023	8-5-2023	28-12-2023 (Bijna 8 maanden na adviesbrief ZIN, zie toelichting)	Nog niet uitgebracht (>6 maanden na adviesbrief ZIN, zie toelichting)
Doorlooptijd	< 2,5 Maanden *Opmerking:* De doorlooptijd van 4 maanden, die geldt voor een indiening na een negatief advies dat minder dan 6 maanden geleden door ZIN is uitgebracht, werd behaald.		*Toelichting:* Het convenant is nog niet ondertekend. Daarom is deze fase nog niet afgerond. VT is aangevraagd na een negatief advies bij een subgroep van patiënten. Voor een andere subgroep van patiënten oordeelde ZIN dat AA *wel* voldoet aan SWP. Het BFAG combineerde de prijsonderhandelingen voor beide subindicaties (opname in basispakket en VT). Voordat ZIN officieel naar buiten bracht dat AA voldoet aan de selectiecriteria voor VT was al duidelijk dat de registratiehouder en het BFAG het niet eens werden over een verlaagde prijs gedurende VT. Omdat een prijsarrangement een voorwaarde is om verder te komen in de procedure nam de minister het advies van het Zorginstituut over de potentie van AA als VT-kandidaat niet over. Nadat het BFAG en de registratiehouder het wel eens werden over een verlaagde prijs gedurende VT (28-12-2023), werd AA door de minister aangewezen als potentiële kandidaat voor de VT en kwamen partijen samen voor het opstellen van het convenant. Dit is nog niet definitief.	

Teduglutide (Revestive®)

	Duur fase 1		**Duur fase 2**	
Geneesmiddel	**Dossier ingediend**	**Adviesbrief ZIN potentiële kandidaat**	**Akkoord minister start fase 2**	**Datum vervolgadvies naar de minister**
Teduglutide (Revestive®) Indiening na negatief advies (31-7-2018) Registratie 30-8-2012	5-6-2023 (incompleet) 14-7-2023 (compleet)	21-9-2023	28-11-2023 (Ruim 2 maanden na adviesbrief ZIN)	Nog niet uitgebracht (>6 maanden na adviesbrief ZIN, zie toelichting)
Doorlooptijd	<4 maanden na indiening incompleet dossier <2,5 maanden na indiening compleet dossier* *Opmerking:* De doorlooptijd van 6 maanden, die geldt voor een indiening na een negatief advies dat meer dan 6 maanden geleden door ZIN is uitgebracht, werd behaald.		*Toelichting:* Het convenant is nog niet ondertekend. Daarom is deze fase nog niet afgerond.	

* Voor teduglutide (Revestive®) geldt dat voorafgaand aan de indiening van het VT-dossier door partijen veel voorwerk is verricht. De eerste gesprekken met de registratiehouder vonden plaats in januari 2022. In maart 2022 volgde een vervolgoverleg en in april 2022 diende de registratiehouder een aanvraagformulier in bij het Zorginstituut. In mei 2022 nodigde het Zorginstituut partijen uit een VT-dossier in te dienen. Dit VT-dossier ontving het Zorginstituut een jaar later, op 5 juni 2023. Het dossier bleek incompleet. Het Zorginstituut verzocht de registratiehouder de ontbrekende stukken aan te leveren, en had daarnaast een aantal aanvullende vragen en opmerkingen. Op 14 juli 2023 ontving het Zorginstituut het definitieve VT-dossier. Ruim twee maanden later adviseerde het Zorginstituut de minister dat teduglutide (Revestive®) een potentiële kandidaat voor de VT kan zijn.

Bijlage 6 – Geneesmiddelen in DAP- en ODAP

DAP

Stofnaam (merknaam®)	Startdatum	Einddatum
Cemiplimab (Libtayo®)	01-01-2021	31-12-2023
Selpercatinib (Retsevmo®)	01-11-2022	
Tepotinib (Tepmetko®)	01-07-2022	
Fedratinib (Inrebic®)	01-01-2022	

ODAP

Stofnaam (Merknaam®)	Startdatum	Einddatum
Lumasiran (Oxlumo®)	01-09-2022	
Sutimlimab (Enjaymo®)	01-08-2023	

Bijlage 7 – Reacties schriftelijke consultatie

In totaal zijn 26 partijen aangeschreven voor een schriftelijke consultatie. Van 16 partijen ontvingen wij in totaal 18 reacties op het concept evaluatierapport. Daarvan gaven 5 partijen aan geen commentaar te hebben op de conceptrapportage. Hoe wij zijn omgegaan het commentaar van de overige 13 reacties is samengevat in onderstaande tabel.

Partij(en)	Commentaar (samengevat)	Reactie ZIN
Hollandbio en Spierziekten Nederland	**Algemeen: Stand van de wetenschap en praktijk (SWP)** Vergoeding hangt af van de effectiviteit in een gedefinieerde populatie. Hollandbio geeft aan dat de komst van maatwerkmiddelen leidt tot spanningen bij de beoordeling van SWP voor vergoeding wanneer een middel wel effectief is bij een individu, maar (nog) onvoldoende effect laat zien in de bredere populatie. Hollandbio vraagt zich af of de manier waarop we toetsen of iets aan SWP voldoet, zelf nog wel voldoet aan SWP. Spierziekten Nederland benoemt dat bij zeldzame ziekten een breed opgezet onderzoek met een grote patiëntenpopulatie niet altijd haalbaar is waardoor het bewijs beperkt is. Dit leidt bij de SWP-beoordeling soms tot het onderscheiden van specifieke subgroepen (bijvoorbeeld voor een bepaalde leeftijdscategorie) binnen één patiëntengroep. De leeftijdsgroepen die niet voldoende in het onderzoek zijn meegenomen komen gelukkig vaak voor een VT-traject in aanmerking. Spierziekten Nederland vraagt het Zorginstituut te overwegen of er in deze gevallen (soms) gekozen kan worden dergelijke subgroepen niet meer te identificeren, zeker als het werkingsmechanisme gelijk is, zodat ook een VT-traject niet meer nodig is als extra bewijsvoering. Hierdoor kunnen patiënten die 'dubbel pech' hebben ten aanzien van hun zeldzaamheid een nieuw middel net zo snel krijgen als lotgenoten over wie er al wél voldoende onderzoeksgegevens beschikbaar zijn.	Omdat de ontwikkelingen doorgaan en het van belang is dat voor partijen helder is hoe het beoordelingskader kan worden toegepast, bracht het Zorginstituut in 2023 een geactualiseerde versie uit van het *Beoordelingskader Stand van de Wetenschap en Praktijk*. Deze versie geeft meer inzicht in hoe het kader flexibiliteit biedt bij het omgaan met onzekerheden over de effectiviteit. Bijvoorbeeld door te bezien wat passend onderzoek is gezien de context van de zorg. Dit speelt bijvoorbeeld in situaties waarbij er nog onzekerheden zijn over de effectiviteit maar waar hogere kwaliteit bewijs niet haalbaar is. Daarnaast heeft het Zorginstituut de mogelijkheid aanvullende modules uit te brengen om de uitwerking van het beoordelingskader SWP voor specifieke situaties nader toe te lichten. De beoordelingsmethode SWP is actueel en conform de huidige internationale wetenschappelijke standaarden. Spierziekten Nederland stelt voor in sommige gevallen sneller over te gaan tot extrapolatie, zodat een VT-traject niet meer nodig is en deze patiënten even snel toegang krijgen tot het geneesmiddel als patiënten waarvoor wel voldoende bewijs is verzameld. SWP is een complexe weging van bewijs uit klinische studies in combinatie met contextuele factoren. Er kunnen dus, afhankelijk van de context, argumenten zijn waarom met een lagere kwaliteit van bewijs genoegen kan of moet worden genomen om tot een positieve conclusie SWP te komen. Dit is casus-specifiek en niet vooraf toe te zeggen.
Behandelaar 1, Duchenne Parent Project, NFK,	**1.1 Niet alle geneesmiddelen die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT, worden gesignaleerd met de huidige werkwijze** Het Zorginstituut doet zichzelf de aanbeveling de triage en selectie van VT-kandidaten te verbeteren. De VIG geeft aan dat het voor haar achterban van cruciaal belang is om van tevoren en gezamenlijk te bepalen bij welke geneesmiddelen, in welke fase en waarom er wordt gekozen voor een VT. Daarnaast moet van tevoren met elkaar duidelijk worden afgesproken hoe (onderzoeksprotocol) en wat (uitkomstmaten) wordt onderzocht. Het	Aan het rapport is toegevoegd dat triage het niet alleen voor registratiehouders makkelijker maakt om op de VT-route voor te sorteren, maar dat het daarnaast ook toe bijdraagt dat middelen van registratiehouders die niet op de hoogte zijn van de VT-procedure (en nu niet in beeld zijn bij het Zorginstituut), via VT toch beschikbaar kunnen komen voor Nederlandse patiënten. VWS stelt voor in het kader van triage te verwijzen

NVMO, VSOP, VIG, VWS, ZN	NFK merkt op dat een actievere rol vanuit het Zorginstituut firma's kan stimuleren voor een VT te gaan, aangezien er mogelijk firma's zijn die niet van het VT-traject op de hoogte zijn. Een actievere houding van het Zorginstituut kan de beschikbaarheid van deze middelen binnen het zicht van patiënten brengen. De NVMO vraagt zich af bij wie de verantwoordelijkheid ligt om middelen te signaleren die in een VT zouden passen. En of dit voor het veld duidelijk is. VWS stelt voor om in het kader van 'Triage' te verwijzen naar het traject 'toekomstbestendig pakketbeheer'. De VSOP wijst het Zorginstituut op een aantal processen/ontwikkelingen die kans geven en tot verbeterde triage kunnen leiden: - Vroege, betere betrokkenheid en samenwerking van de geneesmiddelcommissies bij de diverse wetenschappelijke verenigingen, de Commissie Wees en de bijbehorende patiëntenorganisaties; - De tweejaarlijkse triage van weesgeneesmiddelen aan de hand van de Horizonscan in de Ronde Tafel Weesgeneesmiddelen; - De EU Verordening voor de evaluatie van gezondheidstechnologie die in 2024 van start gaat voor oncologische middelen en ATMPs. Vanaf 2028 voor weesgeneesmiddelen en in 2030 voor alle geneesmiddelen die centraal geregistreerd worden. Ook ZN adviseert de Commissie Wees te betrekken bij VT-trajecten van weesgeneesmiddelen, omdat voor veel zeldzame aandoeningen geen specifieke beroepsgroep/WV bestaat. Het zou een gemiste kans zijn om de CieWees hierin niet te betrekken. Daarnaast vraagt VWS zich af – in geval van opstarten van een VT-aanvraag voorafgaand aan registratie – op basis van welke criteria is vast te stellen of het om een mogelijke VT-kandidaat gaat. Behandelaar 1 geeft aan dat als we eerder in het proces al beoordelen of een VT-traject de beste route is voor een geneesmiddel, dit ook betekent dat vroeger een SWP-oordeel gegeven moet worden. Ze vraagt zich af op basis van welke criteria dit dan kan en of dat dan gaat op advies van een oordeel van de beroepsgroep zoals de commissie BOM of Wees. Duchenne Parent Project merkt op dat het waarde zou toevoegen om de processen ook numeriek in kaart te brengen. Bijvoorbeeld het aantal geneesmiddelen die op dit moment in de sluis zitten en mogelijk in aanmerking komen voor VT.	naar de brief *Naar een toekomstbestendig stelsel voor de vergoeding van nieuwe dure geneesmiddelen uit het basispakket* uit juni 2023, waarin het Ministerie van VWS een plan van aanpak voorstelt om te komen tot een stelselverbetering voor pakketbeheer van geneesmiddelen, waarbij middels een efficiënt proces het juiste geneesmiddel beschikbaar is voor de juiste patiënten tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Een onderdeel daarvan vormt de inrichting van een triage om na te gaan welke geneesmiddelen door ZIN beoordeeld moeten worden. Een verwijzing naar deze brief is toegevoegd aan het rapport. Meerdere partijen wijzen op een rol voor de Commissie Wees in de VT-procedure. De CieWees kan WV-en ondersteunen bij VT-trajecten of van betekenis zijn in gevallen dat er geen specifieke beroepsgroep/WV bestaat. Dit is toegevoegd aan het evaluatierapport. Of en hoe CieWees een rol kan spelen in de triage is iets dat het Zorginstituut, in samenspraak met partijen, de komende tijd gaat onderzoeken. In dit onderzoek nemen we ook de andere twee processen/ontwikkelingen die kansen geven en tot verbeterde triage kunnen leiden, zoals aangedragen door de VSOP, mee. Voor dit onderzoek zullen we ook in kaart brengen om hoeveel geneesmiddelen het dan gaat. Of het haalbaar en wenselijk is een VT-aanvraag op te starten voorafgaand aan registratie en hoe dit vorm te geven, is iets dat het Zorginstituut de komende tijd gaat onderzoeken. Wel is het zo dat we de minister pas kunnen adviseren over de potentie van een kandidaat nadat de registratie definitief is. Pas dan weten we zeker of het geneesmiddel een weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* betreft en voldoet aan het eerste selectiecriterium van de VT. Desalniettemin is er al veel winst te behalen als op het moment van markttoelating, of kort daarna, het onderzoeksprotocol door het Zorginstituut is beoordeeld en de minister kort na markttoelating een geneesmiddel kan aanwijzen als potentiële kandidaat. Partijen kunnen dan direct aan de slag met het opstellen van het convenant. Een vroegtijdige indiening, waarbij voorafgaand aan een beoordeling door het Zorginstituut, een VT-aanvraag wordt ingediend, is reeds een optie. Op dit moment kan deze volgens de procedure echter pas worden aangevraagd nadat de definitieve EPAR is gepubliceerd en bekend is of het een weesgeneesmiddel, *conditional* en/of *exceptional* betreft. De registratiehouder beslist zelf of hij het reguliere beoordelingstraject (met een eindoordeel over SWP) wil doorlopen of van de vroegtijdige indiening gebruik wil maken. Tijdens een verkennend gesprek kan het Zorginstituut de registratiehouder adviseren wat

		de meest logische of pragmatische route is. Indien de *evidence gap* niet (helemaal) helder is, adviseert het Zorginstituut de reguliere beoordeling te doorlopen. Een VT-aanvraag opstarten voorafgaand aan registratie lijkt daarmee alleen haalbaar voor een selecte groep geneesmiddelen, waarbij precies helder is wat de *evidence gap* is.
Behandelaar 1	**1.2. Het verkennende gesprek blijkt een nuttig instrument om (potentiële) kandidaten te selecteren** Behandelaar 1 merkt op dat haars inziens de conclusie 'Het verkennende gesprek blijkt een nuttig instrument om (potentiële) kandidaten te selecteren' te kort door de bocht is. Ze acht het niet erg waarschijnlijk dat een registratiehouder zonder vooraf een verkennend gesprek te voeren een VT-dossier zal indienen. Dat er 3 van de 8 uiteindelijk doorgaan kan ook gezien worden als een niet al te best resultaat (wat ook niet bewezen gerelateerd is aan dat verkennende gesprek). Behandelaar 1 stelt voor de conclusie in de kop en tekst te veranderen naar 'Registratiehouders maakten gebruik van een verkennend gesprek vooraf aan indiening van een dossier'.	We hebben de titel van de paragraaf 1.2 aangepast. Deze luidt nu: "Het verkennende gesprek blijkt een nuttig instrument om de route voor een geneesmiddel tot het basispakket te bepalen".
Behandelaar 1, VWS	**1.3 *Conditionals* die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT worden niet aangemeld** VWS vraagt om in de samenvatting te benoemen waarom *conditionals* die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT niet altijd worden aangemeld. Ook vraagt VWS te benoemen of de *conditionals* pralsetinib en selpercatinib voldoen aan de selectiecriteria voor VT (Tekstblok 7) en waarom ze afzagen van deelname aan de VT (Bijlage 3). In het conceptevaluatierapport staat: "Het tweede doel van de voorwaardelijke toelating – verder onderzoeken van de effectiviteit en de mogelijkheden tot bevordering van doelmatige inzet van het geneesmiddel – wordt buiten de VT om alsnog behaald door het aanvullende onderzoek dat door de EMA is geëist om de voorwaardelijke marktvergunning om te zetten in een definitieve marktvergunning." Behandelaar 1 merkt op dat deze zin onjuist lijkt, aangezien er apart van het eindoordeel van de EMA een eindoordeel gegeven zal worden over SWP.	In de samenvatting benoemen we nu waarom *conditionals* die voldoen aan de selectiecriteria voor de VT niet altijd worden aangemeld. In *tekstblok 7: Pralsetinib en selpercatinib* staat nu dat de *conditionals* selpercatinib en pralsetinib na een eerste verkenning door ZIN, beiden leken te kunnen voldoen aan de selectiecriteria voor VT. In Bijlage 3 is verduidelijkt waarom de registratiehouder van pralsetinib afzag van indiening van een VT-aanvraag. Het primaire doel van de VT is de pakketvraag beantwoorden. Om dat te kunnen doen is dataverzameling van belang. Als het door de EMA vereiste onderzoek bijdraagt aan de beantwoording van de pakketvraag, dan kan de registratiehouder ervoor kiezen deze data te gebruiken om via een (her)beoordeling een dossier in te dienen bij het Zorginstituut. Op basis van die data kan het Zorginstituut vervolgens via de reguliere procedure beoordelen of sprake is van SWP. Omdat gepast gebruik onderzoek geen doel op zich is van de EMA, hebben we aan de tussenzin in de aangehaalde tekst het woordje 'eventueel' toegevoegd: 'verder onderzoeken van de effectiviteit en <u>eventueel</u> de mogelijkheden tot bevordering van doelmatige inzet van het geneesmiddel'.
	2.1 Een VT-traject is mogelijk ook gewenst voor bepaalde geneesmiddelen die géén weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* zijn	

<table>
<tr>
<td>Behandelaar 1, Behandelaar 2, Hollandbio, NFK, VIG, VWS, ZN</td>
<td>Hollandbio, NFK en VIG geven aan het eens te zijn met het voorgestelde onderzoek naar aanpassing van het eerste selectiecriterium van de VT (het betreft een weesgeneesmiddel, conditional en/of exceptional). In het rapport staat dat het een vervolgvraag betreft of deze uitbreiding gewenst is. Behandelaar 1 geeft aan concrete aanbevelingen te missen, zoals bijvoorbeeld een nee als data over lange termijn uit studies snel beschikbaar komen. Behandelaar 1 vraagt of dit verder wordt uitgewerkt. Ook ZN geeft aan dat niet gedefinieerd wordt wat dan precies geneesmiddelen zijn waarvoor een VT gewenst is volgens het Zorginstituut en andere betrokken partijen. Dat zou volgens ZN deel uit moeten maken van een vervolgvraag/toekomstige evaluatie. VWS geeft aan dit punt mee te nemen in de beleidsmatige evaluatie die in 2025 wordt uitgevoerd. Behandelaar 2 vraagt zich af of door het vervallen van het eerste selectiecriterium van de VT ook drug repurposing voor andere zeldzame ziekten mogelijk is.

ZN merkt op dat als dit eerste selectiecriterium komt te vervallen ook een aanpassing van het selectiecriterium unmet medical need gewenst kan zijn. In het voorbeeld neo-adjuvante toepassing van pembrolizumab bij TNBC dat het Zorginstituut aanhaalt in het evaluatierapport, is volgens ZN geen sprake van een unmet medical need, wanneer wordt uitgegaan van de definitie UMN van de Europese Commissie. In een latere lijn is het medicament namelijk doorgaans beschikbaar. ZN hoort graag hoe ZIN hiernaar kijkt. ZN is wel van mening dat verkend moet worden hoe dergelijke vraagstukken binnen de VT onderzocht zouden kunnen worden, zodat op een gecontroleerde manier toegang te krijgen is tot bv. neo-adjuvante toediening van pembrolizumab bij TNBC terwijl tegelijkertijd de pakketvraag beantwoord wordt. Op dit moment is de enige route of geen toegang (geen SWP) of wel toegang (SWP). Dat doet geen recht aan de onzekerheden rondom meerwaarde die bij sommige middelen spelen. ZN vraagt of het mogelijk nuttig is om de VT te splitsen in twee categorieën, waarbij het gaat om:
1. Geen SWP, wel veelbelovend (huidige VT)
2. SWP niet te bepalen/onzeker, voor bijvoorbeeld pembrolizumab bij TNBC.</td>
<td>Deze evaluatie geeft nog geen antwoord op de vraag of aanpassing van het eerste selectiecriterium gewenst is. VWS geeft aan dit punt mee te nemen in hun beleidsmatige evaluatie. Na deze evaluatie van VWS en eventueel aanvullende analyse zal duidelijk worden of aanpassing van het eerste selectiecriterium nodig is en onder welke voorwaarden. Het klopt dat door het volledig vervallen van het eerste selectiecriterium ook drug repurposing geneesmiddelen in aanmerking zouden kunnen komen voor de VT.

ZN vraagt zich af of in het geval van neo-adjuvante toediening van pembrolizumab bij TNBC ook een aanpassing van het selectiecriterium unmet medical need gewenst is. We nemen de opmerking van ZN mee in ons onderzoek naar de vraag of aanpassing van het eerste selectiecriterium (het betreft een geneesmiddel dat is geregistreerd door de EMA en de status heeft van weesgeneesmiddel, conditional en exceptional voor de benoemde indicatie in het dossier van voorwaardelijke toelating) ertoe bijdraagt dat geneesmiddelen waarvoor een VT gewenst is, ook daadwerkelijk in de VT komen.

Daarnaast stelt ZN voor de VT te splitsen in twee categorieën waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen ‘Geen SWP, wel veelbelovend’ en ‘SWP niet te bepalen/onzeker’. Zorg komt slechts in aanmerking voor vergoeding uit het basispakket wanneer het voldoet aan SWP. De uitkomst van een beoordeling kan daarom uitsluitend zijn dat dit wel of niet het geval is. Als er onzekerheid is over de effectiviteit dan weegt dit mee in de totstandkoming van de conclusie SWP, maar het heeft geen plek in het eindoordeel. Wanneer vanwege onvoldoende bewijs het te onzeker is of de interventie voldoende effectief is, oordelen we dat het niet voldoet aan SWP. Als het middel dat niet voldoet aan SWP vanwege onvoldoende bewijs wel veelbelovend is, en het voldoet aan de selectiecriteria van de VT, dan kan het in aanmerking komen voor de VT.</td>
</tr>
<tr>
<td>VWS en ZN</td>
<td>2.2 Aanpassing van de overige VT-selectiecriteria is niet gewenst
In het conceptrapport staat “Het Zorginstituut is van mening is dat de VT primair bedoeld is om nader onderzoek te doen naar geneesmiddelen waarbij SWP nog niet is aangetoond. Aanvullend is de VT echter wel in te zetten om gepast gebruik te onderzoeken, maar dan expliciet naast het SWP-vraagstuk.” VWS vraagt zich af wat met de laatste zin bedoeld wordt. Voor ZN is onduidelijk welke definitie het Zorginstituut hanteert voor gepast gebruik. ZN geeft namelijk aan dat vanuit de CieBAG voor ODAP wel</td>
<td>Afspraken over gepast gebruik worden gemaakt wanneer er risico’s zijn voor niet-gepast gebruik van zorg. Situaties waarbij dit onder andere geldt met bijbehorende typen afspraken zijn:
<table><tr><th>Situatie</th><th>Afspraak over</th></tr></table></td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td>degelijk gepast gebruik noodzakelijk is om duidelijk te krijgen welke categorie patiënten daadwerkelijk baat hebben bij het betreffende weesgeneesmiddel waardoor de onzekerheden rond SWP weg te nemen zijn. ZN ziet dit dus als een combinatie van gepast gebruik waarmee binnen de groep, als het middel gepast wordt ingezet, sprake is van SWP.</td>
<td>
<table>
<tr><td>Effectiviteit en doelmatigheid hangt nauw samen met juiste indicatiestelling en toepassing.</td><td>Inhoud van zorg
- Indicatiecriteria
- Centrale indicatiestelling
- Wijze van uitvoering van een behandeling of dosering
- Beoordelen behandeleffect
- Stopcriteria
- Ontwikkelen van informatie voor samen beslissen</td></tr>
<tr><td>Effectiviteit en doelmatigheid hangt nauw samen met vaardigheden, ervaring en organisatie van zorg.</td><td>Organisatie van zorg
- Kwaliteitscriteria behandelaars en behandelcentra
- Concentratie van zorg
- Opzetten van een scholingsprogramma
- Spillagereductie</td></tr>
<tr><td>Onzekerheid over passende inzet in de praktijk.</td><td>Kennis en inzicht
- Onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van de behandeling in de praktijk
- Doelmatigheidsonderzoek</td></tr>
</table>

Het hoofddoel van de VT is het beantwoorden van de pakketvraag. Dit kan door te onderzoeken of bij bijvoorbeeld toepassen van striktere indicatiecriteria een geneesmiddel wel voldoet aan SWP (zoals de CieBAG dat ziet). Het hoofddoel blijft echter SWP aantonen. Geneesmiddelen die reeds voldoen aan SWP, maar waarbij bijvoorbeeld spillagereductie doelmatigheid van de zorg kan verbeteren – eveneens een gepast gebruik vraagstuk – komen niet in aanmerking voor de VT.

Naar aanleiding van de vragen die onze formulering over het primaire doel van de VT oproept, hebben we de zinnen als volgt aangepast (zie onderstreepte en doorgehaalde tekst): “De VT is primair bedoeld om nader onderzoek te doen naar <u>de effectiviteit van</u> geneesmiddelen waarbij SWP nog niet is aangetoond. Daarnaast <u>zijn gedurende een</u> <s>is de</s> VT-traject <u>eventueel aanvullende</u> <s>echter wel in te zetten om</s> gepast gebruik <u>vraagstukken</u> te onderzoeken, maar dan expliciet naast het SWP-vraagstuk.”
</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Hoofdstuk 3: Worden de gestreefde doorlooptijden behaald?</td>
<td></td>
</tr>
</table>

Behandelaar 1, NFK, VWS, ZN	*Algemeen* De NVMO vraagt zich af of het Zorginstituut naast de aanbeveling om een aantal punten te onderzoeken het ook de bedoeling is om de procedure te vereenvoudigen en versnellen. *Convenant* Het opstellen van een convenant duurt meestal langer dan 6 maanden. VWS vraagt zich af wat het Zorginstituut kan doen om de genoemde oorzaken te verbeteren en wil weten of dit onderdeel gaat zijn van het onderzoek door het Zorginstituut naar de oorzaken van de lange tijdslijnen. Behandelaar 1 vraagt zich af of een convenant echt nodig is. Ze geeft aan dat juridische zaken vaak traag lopen, zeker in academische centra. Ze stelt voor om het convenant bijvoorbeeld te vervangen door een officiële bijeenkomst waarin alle betrokken partijen zaken afstemmen. *Prijsarrangement* VWS vraagt zich af waarom/hoe de tijd tot een eerste bod vertraging heeft opgeleverd in het proces. Het is immers niet voorgekomen dat een convenant al rond was voordat de prijsafspraken rond waren. *Tijd tot inclusie eerste patiënt* Het NFK benadrukt dat het hele traject van het opzetten van een VT-traject een tijdrovend proces is en dat er al snel 1 tot 1,5 jaar verloren gaat tussen het tijdstip dat een VT-traject gestart wordt en het moment dat de eerste patiënt behandeld kan worden. *Van markttoelating tot start VT-traject*	*Algemeen* Het Zorginstituut merkt dat de meeste vertraging zit in de convenantsfase. Als we mogelijkheden zien dit te vereenvoudigen en daardoor te versnellen, dan zullen we VWS adviseren de procedure aan te passen. *Convenant* Het Zorginstituut wil inderdaad onderzoeken hoe de genoemde vertragende oorzaken (genoemd op pagina 19 in de conceptrapportage) te verbeteren zijn. Een actie die we wel al hebben doorgevoerd is dat partijen in geval van toevoegen van een nieuw behandelcentrum niet meer allemaal opnieuw het convenant hoeven te tekenen. Hierbij is bij start van het VT-traject al overeengekomen dat partijen daarmee akkoord gaan. Alleen een handtekening van het nieuwe behandelcentrum is nodig om deel te kunnen nemen aan het VT-traject. Het convenant is bedoeld om nadere voorwaarden met elkaar uit te werken en vast te leggen. Het Zorginstituut vindt het belangrijk dat deze afspraken worden vastgelegd vóór de start van het VT-traject. Dit om te voorkomen dat bij het stoppen van het traject van voorwaardelijke toelating een verschil van mening ontstaat, bijvoorbeeld tussen patiënten en onderzoekers. *Prijsarrangement* Het klopt dat tot nu toe het prijsarrangement altijd eerder rond was dan het convenant. Het Zorginstituut merkt echter dat registratiehouders behoefte hebben aan zekerheid rondom het slagen van een prijsovereenkomst. Hoe sneller een prijsarrangement is overeengekomen, hoe sneller het convenant serieus wordt opgepakt. *Tijd tot inclusie eerste patiënt* Bij het starten van het onderzoek bij de NTRK-remmers trad vertraging op. Met name omdat het toevoegen van nieuwe behandelcentra een tijdrovend proces bleek. Inmiddels is in het convenant een passage opgenomen die het mogelijk maakt om – als een behandelcentrum wordt toegevoegd – niet alle partijen opnieuw het convenant te laten ondertekenen. Ze gaan hier bij start van het VT-traject al akkoord mee. Hiermee hopen we vertraging van de inclusie van patiënten zoveel als mogelijk te voorkomen. Het Zorginstituut is aan zet om ook eventueel andere vertragende factoren op te sporen. *Van markttoelating tot start VT-traject* Kennis over het moment van markttoelating van geneesmiddelen waarvoor een VT-aanvraag is ingediend, geeft inderdaad een reëler beeld tussen het “beschikbaar” komen

	ZN merkt op dat het Zorginstituut enkel de doorlooptijd na aanmelding binnen het VT-traject in kaart brengt. Voor politici en verzekerden is het echter interessanter om te weten hoeveel tijd er zit tussen enerzijds EMA-toelating als weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* en anderzijds toelating in het VT-programma. Dit geeft een reëler beeld tussen het "beschikbaar" komen op de Europese markt en het beschikbaar zijn voor Nederlandse patiënten. *Doorlooptijden risdiplam (Evrysdi®)* VWS merkt op dat de doorlooptijden van risdiplam (Evrysdi®) niet zijn opgenomen in het overzicht	op de Europese markt en het beschikbaar zijn voor Nederlandse patiënten. Deze informatie is nu toegevoegd aan Bijlage 5. *Doorlooptijden risdiplam (Evrysdi®)* Omdat risdiplam aan het lopende VT-traject van nusinersen (Spinraza®) wordt toegevoegd, en nusinersen de oude VT-procedure doorloopt, besloten we de doorlooptijden van risdiplam hier niet te benoemen. Voor de volledigheid lichten we nu in tekstblok 5 het proces dat dit geneesmiddel doorloopt toe.
ZN	**4.2 Indicatiecommissies werken goed** In het rapport staat dat de indicatiecommissies goed werken. ZN adviseert om in het rapport te verwijzen naar het conceptevaluatierapport over de indicatiecommissies, waarin staat aangegeven dat de indicatiecommissies niet op uniforme wijze werken. Zo maken niet alle indicatiecommissies een rapportage of verslagen. Hierover zou een opmerking in het rapport kunnen worden toegevoegd.	Inmiddels is het rapport 'Inventarisatie indicatiecommissies' definitief. De huidige tekst van het rapport 'Inventarisatie indicatiecommissies' is in lijn met de tekst van dit rapport.
VSOP, VIG	**4.5 Het verplichte nevenonderzoek wordt niet altijd als nuttig ervaren** De VSOP vraagt om ervoor te zorgen dat de dataverzameling voor Nederlandse patiënten met zeldzame aandoeningen in de VT kan bijdragen aan Europese en wereldwijde inzichten over weesgeneesmiddelen en hun effecten. Idealiter wordt de pakketvraag ook met Europese gegevens beantwoord, omdat er zo gegevens van meer patiënten beschikbaar zijn. De VIG voegt hieraan toe dat bijkomend voordeel is dat studiecohorten sneller worden gevuld, robuustere studieresultaten worden verkregen en dit leidt tot betere aansluiting bij het afgeven van *conditional approvals* door de EMA.	Het heeft ook vanuit het Zorginstituut de voorkeur om aan te sluiten bij lopend Europees onderzoek, zoals door EMA verplicht onderzoek in het geval van een *conditional* of opname in een Europees register in het geval van Libmeldy®. Als dit soort onderzoeken nog niet lopen blijkt het echter lastig voor partijen om, binnen de tijdslijnen van een VT-aanvraag, een Europese samenwerking op te zetten.
NFK en VWS	**4.6 Er is meer aandacht nodig voor de afronding van VT-trajecten** *NTRK-remmers larotrectinib (Vitrakvi®) en entrectinib (Rozlytrek®)* Het NFK merkt op dat meer aandacht nodig is voor de overgang tussen het afronden van het VT-traject en opname in het basispakket om situaties zoals bij de NTRK-remmers te voorkomen. Als oplossing stelt het NFK voor de VT-financiering te continueren totdat pakketopname niet alleen op papier maar ook in de praktijk geregeld is. Daarnaast geeft het NFK aan dat na afronden van het VT-traject een tussenperiode bestaat waarin patiënten opeens geen toegang meer hebben tot het geneesmiddel. In het rapport staat dat één van de registratiehouders aangeeft dat dit een VT-traject nog langduriger en onzekerder maakt en dat dit demotiveert om een volgend VT-traject op te starten. VWS vraagt zich af wat precies dit onzekerder maakt en vraagt aan het Zorginstituut dit punt	*NTRK-remmers larotrectinib (Vitrakvi®) en entrectinib (Rozlytrek®)* In het evaluatierapport doet het Zorginstituut zichzelf de aanbeveling om in de toekomst meer aandacht te besteden aan de overgang van vergoeding vanuit het basispakket via de VT naar 'volwaardige' vergoeding vanuit het basispakket. Het streven blijft om een pakketadvies met een oordeel over SWP uit te brengen vóórdat de VT-periode is afgelopen. Dit om te voorkomen dat de patiënt tijdelijk geen vergoeding heeft tussen afloop van een VT-traject en definitieve opname in het basispakket. Dit is ook zo gebeurd bij de NTRK-remmers. Een bijzonderheid in dit geval is dat de diagnostische test – waarmee te bepalen is of een patiënt in aanmerking komt voor een behandeling met een NTRK-remmer – bij pakketopname nog géén verzekerde zorg was. Hierdoor konden

	over de overgang naar onvoorwaardelijke pakketopname te verduidelijken in het rapport. Ook merkt VWS op dat de vervolgactie die het Zorginstituut hieraan koppelt in de samenvatting niet duidelijk te linken is aan dit knelpunt en vraagt hier om verduidelijking. *rhPTH 1-84 (Natpar®)* In het rapport staat dat het VT-traject van rhPTH 1-84 (Natpar®) begin 2024 vroegtijdig afliep vanwege een aangekondigde productiestop. Het Zorginstituut adviseerde de minister om patiënten maximaal een jaar de tijd te geven om te stoppen met rhPHT 1-84 en over te stappen op een alternatief. De einddatum van het VT-traject werd niet officieel ingekort. Dit leidde tot verwarring. Mocht een vergelijkbare situatie zich in de toekomst weer voordoen, dan is het verstandig om ook de einddatum van het VT-traject officieel in te korten door de Bijlage 2 voorwaarden hierop aan te passen. VWS vraagt of het klopt dat de regeling hier niet officieel op is aangepast.	patiënten niet worden opgespoord en hadden/hebben patiënten om die reden nog steeds geen toegang tot het geneesmiddel. Het NFK oppert om in dit soort gevallen de VT-financiering voort te zetten. Omdat de VT alleen bedoeld is voor geneesmiddelen die (nog) niet voldoen aan SWP, is dit echter geen optie. Wat het Zorginstituut wel kan doen is in het vervolg beter nadenken of er nog meer acties nodig zijn voor toegang tot het geneesmiddel en dit meewegen in het pakketadvies, zoals nagaan of de diagnostiek en het zorgpad duidelijk zijn, om de overgang van VT-vergoeding naar reguliere vergoeding goed te laten verlopen. Dat deze onduidelijkheid ertoe leidt dat een geneesmiddel dat voldoet aan SWP toch niet bij de patiënt komt (want patiënten worden niet gediagnosticeerd), is een onwenselijke situatie en dat is nu duidelijker toegelicht in het rapport. Ook is de samenvatting op dit punt aangepast. *rhPTH 1-84 (Natpar®)* Het Zorginstituut communiceerde in november 2022 naar VWS en partijen dat het VT-traject werd ingekort. Uiteindelijk zijn geen acties genomen om de einddatum in de Rzv officieel te korten. Daardoor werden enkele patiënten langer dan een jaar doorbehandeld met rhPTH 1-84 (Napar®). Dat de einddatum in de Rzv niet officieel is ingekort is nu opgenomen in het rapport.
VWS	**4.8 De betrokkenheid van het Zorginstituut werd grotendeels als positief ervaren** In het conceptrapport staat dat één van de partijen aangeeft dat het Zorginstituut ook in toekomstige ziektespecifieke trajecten, waarbij meerdere registratiehouders betrokken zijn, een prominentere rol mag pakken. VWS vraagt zich af hoe ZIN dit zelf ziet.	Het Zorginstituut merkt dat het in het geval van meerdere registratiehouders lastiger is om een VT-traject vorm te geven. Ons lijkt het in die specifieke gevallen ook wenselijker om regie te voeren.
Behandelaar 2, Hollandbio, NFK, VIG, VSOP, VWS, ZN	**5.1 Er is meer duidelijkheid over de verschillen en overeenkomsten tussen VT, DAP en ODAP, maar stroomlijning is gewenst** Hollandbio, NFK en VSOP steunen de voorgestelde verkenning naar de mogelijkheden voor een gemeenschappelijke procedure voor voorwaardelijke toelating waarbij de sterke punten van zowel de DAP, ODAP als VT worden benut. De VSOP geeft aan dat in de ODAP waardevolle lessen zijn geleerd en vraagt deze geleerde lessen te delen en kennis en ervaring te bundelen voor continuïteit en meer gestroomlijnde processen. Ook de VIG geeft aan het van belang te vinden de huidige versnippering van procedures terug te dringen. De huidige wildgroei van procedures, rollen en verantwoordelijkheden creëert volgens de VIG onduidelijkheid. De VIG geeft aan dat het voor registratiehouders van	Het Zorginstituut is blij te merken dat partijen achter deze verkenning staan. Een onderdeel van deze verkenning zal zijn dat we de sterke (en zwakke) punten in kaart brengen van de verschillende toegangsroutes voor geneesmiddelen waarbij er nog veel onzekerheid is over de effectiviteit. Deze geleerde lessen laten we in ieder geval terugkomen in het derde evaluatierapport dat ongeveer twee jaar na uitbrengen van dit tweede evaluatierapport zal verschijnen.

	belang is dat te allen tijde helder is welke procedure wordt gevolgd, welke criteria en tijdslijnen worden gehanteerd en wie wanneer aan zet is. Behandelaar 2 merkt op dat er momenteel situaties kunnen ontstaan waarbij een middel in de VT zit en het andere bv. in ODAP. ZN merkt op dat een betere juridisch-wettelijke inbedding van DAP en ODAP nodig zal zijn om tot het doel van een gemeenschappelijke procedure te komen. Dit sluit aan bij de opmerking van VWS die aangeeft dat het GMT, vanuit beleidsmatige overwegingen, graag aansluit bij deze verkenning. Verder wil VWS weten waarom deelname aan de (O)DAP behandelaren minder tijd kost. Ook wil VWS weten of uit een beoordeling van (O)DAP zou kunnen volgen dat een geneesmiddel *niet* voldoet aan SWP. VWS vraagt zich af waar de beoordeling anders nog voor nodig is en wat dan het verschil is met de VT. ZN vraagt tot slot meer nuancering in figuur 1 aan te brengen en stelt voor "*Wel SWP*" te vervangen door "*Verzekerde zorg onder voorwaarden (of waarborgen)*".	Het Zorginstituut is het met ZN eens dat er ook aandacht moet zijn voor de juridisch-wettelijke inbedding van DAP en ODAP om tot een gemeenschappelijke procedure te komen. VWS kan daarom, zoals VWS zelf al aangeeft, vanuit beleidsmatig oogpunt niet ontbreken bij deze verkenning. Dit is aangepast in het rapport. Tijdens de gesprekken die we voerden in het kader van deze evaluatie kregen we via verschillende partijen terug dat deelname aan (O)DAP partijen minder tijd kost. We denken dat dit met name komt doordat een convenant geen onderdeel is van deze processen. Daarnaast is voor registratiehouders in een (O)DAP-aanvraag sneller duidelijk welke prijs zij betaald krijgen voor hun geneesmiddel gedurende het (O)DAP-traject. Dat maakt het voor hen makkelijker om een (O)DAP-traject aan te gaan. Of er nog andere elementen zijn die de opstart van een (O)DAP-traject sneller maken zullen we in kaart brengen tijdens de voorgestelde verkenning. De door ZN voorgestelde nuancering voor figuur 1 is doorgevoerd. Er zijn nu drie groepen: 'verzekerde zorg', 'verzekerde zorg onder voorwaarden' en 'geen verzekerde zorg'.
Adviseur ZIN, Behandelaar 1, Behandelaar 2, Hollandbio, NFK, Spierziekten Nederland, VSOP, VWS, ZN	**5.6 Onafhankelijk financiering van patiëntenorganisaties beroepsgroep en dataverzameling is gewenst** Behandelaar 1, NFK, VSOP en Spierziekten Nederland beamen dat VT-trajecten behandelaren en patiëntenverenigingen veel tijd kosten en dat deze taken zonder adequate financiering lastig uit te voeren zijn. Bovendien is de verwachting dat het aantal VT-trajecten voor bv. spierziekten de komende jaren zal toenemen. Op dit moment kan alleen aanspraak worden gemaakt op financiële compensatie van de registratiehouder. Het is voor deze partijen belangrijk dat hier voortgang in komt. De VSOP vraagt het Zorginstituut hier budget voor vrij te maken. Behandelaar 1 stelt voor een fonds in te stellen (bij ZIN of VWS) uit gelden die komen van besparingen door het BFAG. Zo wordt volgens Behandelaar 1 ook tegemoetgekomen aan de kritiek van Mazzucato: "*Avoid socialization of risk and privatization of rewards*". Met andere woorden: Voorkom dat de overheid betaalt voor extra bewijs van effectiviteit in de VT-regeling, terwijl de registratiehouder alle winst opstrijkt. Ook Hollandbio noemt de financieel onafhankelijke inbreng van patiënten essentieel voor het slagen van het VT-traject. Hollandbio vraagt zich af of er bij het zoeken naar oplossingsrichtingen een rol of bijdrage vanuit de industrie denkbaar is, bijvoorbeeld via een *trusted third party*, om de onafhankelijkheid van partijen te waarborgen. Tot slot geeft ook ZN aan dat een onafhankelijk financiering van patiëntenorganisaties, beroepsgroep en dataverzameling belangrijk is, maar dat dat	Voor de werkzaamheden die behandelexperts en patiëntenorganisaties uitvoeren in het kader van de VT kunnen zij alleen financieel worden gecompenseerd door de registratiehouder. Er is hier op dit moment vanuit ZIN of VWS geen budget beschikbaar. Het idee hierachter is dat de kosten voor dataverzameling bij voorkeur door de fabrikant dienen te worden gedragen, en niet door de maatschappij. Wel ziet het Zorginstituut dat een VT-traject veel tijd vraagt van behandelaren en patiëntenverenigingen en begrijpt het Zorginstituut het belang van onafhankelijkheid. Omdat het Zorginstituut niet gaat over de financiering van behandelaren of patiëntenorganisaties (aangezien het Zorginstituut daar geen financiële middelen voor heeft), doet het Zorginstituut in het evaluatierapport zichzelf de aanbeveling om met VWS in gesprek te gaan over hoe de financiële onafhankelijkheid van patiëntenorganisaties, beroepsgroepen en dataverzameling in trajecten zoals de VT te borgen is. Daarin zullen we ook de oplossingsrichtingen die partijen voordragen benoemen. Het Zorginstituut is van mening dat registratiehouders niet hoeven te worden gecompenseerd voor hun inspanningen, aangezien zij inderdaad al vergoeding krijgen voor een product dat niet voldoet aan SWP. Dit is nu beter geformuleerd in het rapport.

	niet betekent dat de kosten van dataverzameling via publieke middelen moeten worden betaald. Het gaat om een gat in de data dat niet door de fabrikant is geadresseerd. De kosten voor dataverzameling dienen volgens ZN daarom bij voorkeur door de fabrikant te worden gedragen. In het rapport staat dat ook registratiehouders niet worden gecompenseerd voor hun inspanningen. Adviseur ZIN merkt op dat registratiehouders al vergoeding krijgen voor een product dat nog niet voldoet aan SWP. Behandelaar 2 vraagt of VWS informeren over de behoefte aan een onafhankelijke financiering van patiëntenorganisaties, beroepsgroep en dataverzameling wel voldoende is en ziet graag dat het Zorginstituut een proactief voorstel doet dat VWS kan overwegen. Ook vraagt ze zich af wie dit tijdspad controleert. VWS geeft aan graag een inschatting te krijgen van het totale aantal FTE's dat bij ZIN, behandelaren, patiëntenorganisaties en de firma nodig is gedurende een VT-traject. Dit om een beeld te krijgen van de tijd die partijen investeren in een VT-traject.	Los van deze evaluatie zal het Zorginstituut – als VWS daar een officieel verzoek toe doet – ook een inventarisatie maken van het aantal FTE's dat partijen investeren in een VT-traject.
Pfizer, VIG, VWS	**6.2 Vervolgacties (prijsarrangement)** De VIG geeft aan dat een passende en transparante budgettering voor de VT-procedure een essentiële randvoorwaarde is voor een goede werking ervan. Een uitbreiding van de VT vereist volgens de VIG ook een uitbreiding en doorontwikkeling van de financiële modellen en afspraken die daarmee gepaard gaan. Ook Pfizer ervaart onvoldoende transparantie over de budgetoverwegingen in de VT. Pfizer geeft aan in de voorbereidingen voor een VT-aanvraag de optie voor een verkennend gesprek met VWS te missen en benadrukt dat alle partijen al veel werk doen in Fase 1 (opzetten onderzoeksvoorstel), terwijl het nog niet duidelijk is met welk financieel scenario de registratiehouder rekening moet houden. Indien al in Fase 1 meer transparantie is over de budgetoverwegingen, dan verkort dit mogelijk de duur van de financiële onderhandeling (interne verwachtingen zijn eerder te sturen) en/of onnodige werkdruk bij verschillende partijen is mogelijk te voorkomen. VWS geeft aan dat het BFAG ook tijdens Fase 1 van de procedure openstaat voor gesprekken met registratiehouders als deze concrete vragen hebben. VWS vraagt de verschillende betaalmodellen van DAP, ODAP en *the Innovative Medicines Fund Principles* toe te lichten in het rapport. Ook vraagt VWS zich af wat er precies wordt verstaan onder transparantie over de financiering, aangezien de eis van openbaarheid binnen de VT soms juist als belemmering wordt ervaren.	Bij DAP- en ODAP-trajecten worden ook prijsafspraken gemaakt. Registratiehouders vinden de financiering bij DAP- en ODAP-trajecten transparanter, omdat volgens registratiehouders in die procedures duidelijker is hoe tot een verlaagde prijs wordt gekomen. Zo wordt bij ODAP-trajecten bijvoorbeeld uitgegaan van de kostprijs met daarbovenop een vast percentage. Die duidelijkheid missen registratiehouders bij prijsafspraken in het kader van een VT-traject. Daarnaast is er behoefte aan de optie voor een verkennend gesprek met het BFAG gedurende Fase 1 van een VT-aanvraag. Deze behoefte is toegevoegd aan het rapport. Evenals de opmerking van VWS dat het BFAG ook tijdens Fase 1 van de procedure openstaat voor gesprekken met registratiehouders als deze concrete vragen hebben.
	Bijlage 1 – Proces voorwaardelijke toelating	

NVMO	Bijlage 1 geeft een overzicht van het proces van de voorwaardelijke toelating. De NVMO vraagt zich af wat de positie van DAP en ODAP hierin is.	Bijlage 1 beschrijft alleen het proces van de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*. De DAP en ODAP hebben hun eigen processen die we in dit rapport niet evalueren. Aan het rapport is nu wel een bijlage 6 toegevoegd met geneesmiddelen die binnen DAP en ODAP beschikbaar zijn gemaakt.
Behandelaar 1, VWS, ZN	**Bijlage 4 – Geneesmiddelen en indicaties negatief geduid door ZN** Behandelaar 1 vraagt zich af of Bijlage 4 gaat om intramurale (niet-sluis)middelen met een negatief oordeel over SWP door ZN of dat er ook middelen met wel een positief oordeel over SWP tussen zitten die op andere gronden niet in aanmerking komen voor VT. In bijlage 4 staan twee geneesmiddelen waarvan wordt geconcludeerd dat ze mogelijk een VT-kandidaat kunnen zijn. VWS vraagt zich af of bekend is of ZN en/of de registratiehouder van de twee geneesmiddelen een VT hebben overwogen. Zo niet, waarom dan niet. Bij belantamab staat dat registratie niet meer verwacht wordt. ZN merkt op dat dit niet klopt. Het middel is weliswaar teruggetrokken door de EMA, maar er wordt wel verwacht dat het middel terugkomt als combinatietherapie (twee positieve gerandomiseerde studies in een eerdere lijn). De NVMO geeft aan dat dostarlimab niet door cieBOM beoordeeld is omdat een RCT in deze patiëntenpopulatie mogelijk was (niet omdat het niet kon o.b.v. de NRS-criteria).	In bijlage 4 is verduidelijkt dat het alleen gaat om middelen met een negatief oordeel over SWP door ZN. Het Zorginstituut had de twee middelen die negatief zijn geduid door ZN maar mogelijk wel een VT-kandidaat kunnen zijn niet in beeld. Het Zorginstituut concludeert daarom in het rapport dat niet alle intramurale niet-sluisgeneesmiddelen die mogelijk in aanmerking komen voor de VT via ZN bij het Zorginstituut terechtkomen. In onze verkenning over een gemeenschappelijke procedure voor voorwaardelijke toelating willen we ook aankaarten hoe deze doorstroom naar het Zorginstituut te optimaliseren is. In bijlage 4 is de reden waarom belantamab en dostarlimab niet in aanmerking komen voor de VT aangepast.
ZN	**Voorstel voor een bijlage 6 – DAP en ODAP-kandidaten** ZN stelt voor ook een Bijlage 6 toe te voegen met de namen van de middelen die binnen DAP beschikbaar zijn of zijn geweest door alle inspanningen van de CieBAG, het Cleanteam, de beroepsgroepen (NVMO/NVALT) en het AVL voor de dataverzameling. Verder merkt ZN op dat DAP-indicaties ook vaak *conditonals* zijn.	Dit voorstel is overgenomen. Daarnaast hebben we ook de geneesmiddelen die binnen ODAP beschikbaar zijn gemaakt aan deze bijlage toegevoegd.

Colofon

Volgnummer	2024043052
Contactpersoon	F. van Heesch vtgeneesmiddelen@zinl.nl
Auteur	Floor van Heesch
Afdeling	Zorg
Uitgebracht aan	Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport