



> Van intentie naar impact

Beleidsmatige evaluatie van de voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen

Juni 2025

SiRM. Strategies
in Regulated
Markets

Colofon

Projectteam

Saskia van der Erf (SiRM), Nienke van der Kooij (SiRM), Amaya Schilder (SiRM), Caroline van der Meijden (Valence Consultancy)

Projectleider: Wouter Versluijs (SiRM): wouter.versluijs@sirm.nl

Copyright

Delen van dit rapport mogen gereproduceerd worden met de volgende bronvermelding: SiRM, Van intentie naar impact, Beleidsmatige evaluatie van de voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen, Juni 2025.

Opdrachtgever

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Foto voorblad

Nico Kurth

ANP

Managementsamenvatting

In oktober 2019 stelden het ministerie van VWS en het Zorginstituut (ZIN) de procedure voorwaardelijke toelating op voor veelbelovende weesgeneesmiddelen, *exceptionals* en *conditionals* (“de VT”). De VT is gericht op middelen waarvoor de pakketvraag nog niet positief te beantwoorden is, omdat er onvoldoende bewijs is om aan te tonen dat ze voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk (SWP). Binnen de VT krijgen patiënten tijdelijke toegang tot zulke middelen met onzekerheid over SWP, in combinatie met onderzoek dat resultaten op moet leveren om de pakketvraag te beantwoorden. De farmaceutische firma (hierna: firma) ontvangt voor het middel tijdens de looptijd van de VT een “verlaagde prijs”.

SiRM voerde in opdracht van VWS de eerste beleidsevaluatie van de VT uit. We concluderen op basis van uitgebreid deskresearch, ~25 interviews en drie verdiepingssessies dat de VT tot nu toe weinig impact had:

- Gedurende de vijfjarige evaluatieperiode startten slechts drie VT-trajecten doordat er weinig animo bij firma's was.
- Door het ontbreken van vergoeding voor moleculaire diagnostiek in een traject en door productieproblemen¹ in een ander traject kregen in slechts één traject alle patiënten toegang.
- Het toevoegen van een gelijkwaardig middel aan een lopend VT-traject bleek in de praktijk niet goed werkbaar.
- Deelnemers aan de evaluatie gaven aan dat meer geneesmiddelen voor de VT in aanmerking hadden moeten komen.
- Er is onduidelijkheid over de doelmatigheidsdoelstelling van de VT. Daarover gaven de meeste deelnemers aan de evaluatie aan dat onderzoek naar het reduceren van het volume per patiënt niet passend is als SWP nog niet is aangetoond. Overige doelmatigheidsaspecten, zoals het identificeren van subgroepen en definiëren van start- en stopcriteria door indicatiecommissies, passen volgens de deelnemers wel binnen de VT.

Deelnemers aan de evaluatie zien de VT wel als een gewenst instrument in het stelsel. Op basis van de evaluatie doen we drie hoofdaanbevelingen aan VWS om het instrument te verbeteren.

- Aanpassingen in de afbakening kunnen van de VT een doeltreffender instrument maken.
 - VWS kan de VT verbreden naar geneesmiddelen die geen weesgeneesmiddel, *conditional of exceptional* zijn, in gevallen waarbij er onvoldoende prikkels voor firma's zijn om zelf het onderzoek uit te voeren.²
 - VWS kan overwegen de looptijd van de VT te maximeren op ~5 jaar en een alternatieve regeling op te zetten voor (ultra-)weesgeneesmiddelen waarvoor de SWP-vraag

¹ Zowel het ontbreken van de vergoeding voor diagnostiek als de productieproblemen waren niet te wijten aan de VT zelf. Wel had het ontbreken van de vergoeding voor diagnostiek bij de opzet van het onderzoek naar entrectinib en larotrectinib al gesignaleerd kunnen worden.

² De situatie waarbij er onvoldoende prikkels voor firma's zijn om zelf het onderzoek uit te voeren, dient VWS nader uit te werken en specificeren, zodat objectief getoetst kan worden of deze situatie optreedt en het geneesmiddel in aanmerking zou moeten komen voor de VT.

- beantwoorden (fors) meer dan 5 jaar vraagt of waar SWP op groepsniveau niet waarschijnlijk is.
- VWS kan verkennen of geneesmiddelen voor (sub-)indicaties die in toekomst nauwelijks meer zullen bestaan op een andere manier dan via de VT toegankelijk kunnen worden gemaakt.
 - VWS kan de werking van de VT verbeteren.
 - VWS en ZIN kunnen aanpassingen doorvoeren om de VT aantrekkelijker te maken:
 - Versnellen van de fase waarin deelnemende partijen zich voorbereiden op het onderzoek.
 - Overwegen om tussenresultaten over effectiviteit bekend te maken voor deelnemende partijen.
 - Voorkomen dat de uiteindelijk betaalde prijs publiekelijk beschikbaar wordt.
 - Verkennen of het direct betalen vanuit firma's aan deelnemende centra voor dataverzameling voorkomen kan worden.
 - VWS kan de VT harmoniseren met ODAP en DAP binnen het Toekomstbestendig Stelsel Geneesmiddelen (TSG). We adviseren de triage samen te voegen en in de uitvoering ruimte te laten voor verschillende routes die allen onderdeel zijn van TSG.
 - VWS kan verkennen of ZIN een onderbouwd advies kan geven over de “verlaagde prijs” die de VT als voorwaarde stelt. Voor sluisonderhandelingen brengt ZIN ook een advies uit over de gewenste korting. De hoogte van de prijsverlaging is in de VT nu niet geconcretiseerd.
 - We adviseren dat het bureau financiële arrangementen geneesmiddelen (BFAG) deze onderhandelingen blijft uitvoeren om maatwerk te kunnen leveren. Een vast kortingspercentage of vaste vergoeding doet immers geen recht aan verschillen tussen geneesmiddelen.
 - Om BFAG hierbij meer houvast te bieden, bevelen we aan te verkennen of ZIN onderbouwd advies kan geven over de maatschappelijk gewenste korting en om daarvoor de *evidence gap* te hanteren als methode. We adviseren daarbij om gedurende de looptijd uit te gaan van een gelijkblijvend kortingspercentage. Deze aanbeveling is gericht op de nieuwe afbakening van de VT: beantwoording van de pakketvraag binnen ~5 jaar. De aanbeveling heeft dus geen betrekking op de alternatieve regeling voor (ultra-)weesgeneesmiddelen, waarvoor het beantwoorden van de pakketvraag meer dan ~5 jaar vraagt of waar SWP op groepsniveau niet waarschijnlijk is. Voor deze geneesmiddelen is de *evidence gap* methode niet haalbaar omdat door de onzekerheid over de effectiviteit op groepsniveau niet of nauwelijks (voorlopige) kosteneffectiviteit bepaald kan worden. Ook een gelijkblijvend kortingspercentage lijkt voor deze geneesmiddelen minder passend. Zij kunnen immers zeer lang binnen de alternatieve regeling vallen.

Inhoud

Colofon	1
Managementsamenvatting	2
1 Aanleiding en conclusie	6
1.1 Aanleiding en onderzoeksvragen	6
1.2 Aanpak evaluatie	7
1.3 Conclusies en aanbevelingen	7
2 De VT had tot nu toe weinig impact	9
2.1 Gedurende de vijfjarige evaluatieperiode startten slechts drie VT-trajecten door laag animo bij firma's	9
2.2 Door ontbreken vergoeding diagnostiek en productieproblemen kregen slechts in een traject alle patiënten toegang	12
2.3 Het toevoegen van een gelijkwaardig middel aan een lopend VT-traject bleek in de praktijk niet goed werkbaar	12
2.4 Deelnemers aan de evaluatie gaven aan dat meer geneesmiddelen voor de VT in aanmerking hadden moeten komen	13
2.5 Er is onduidelijkheid over de doelmatigheidsdoelstelling van de VT	14
3 Herzie afbakening van de VT om deze doeltreffender in te zetten	16
3.1 Verbreed de VT voor geneesmiddelen waarbij firma's onvoldoende prikkels hebben voor onderzoek	16
3.2 Overweeg looptijd VT te maximaleren tot ~5 jaar, met alternatieve regeling als deze tijd onvoldoende is voor SWP-vraag	18
3.3 Verken andere manier van toegang tot geneesmiddelen voor (sub-)indicaties die in toekomst nauwelijks meer bestaan	19
4 Verbeter de werking van de VT	20
4.1 Voer aanpassingen door om de VT aantrekkelijker te maken voor deelnemende partijen	20
4.2 Harmoniseer de VT met ODAP en DAP binnen het Toekomstbestendig Stelsel Geneesmiddelen	23
5 Verken ZIN-advies over "verlaagde prijs" op basis van evidence gap	27
5.1 Behoud de rol van BFAG om maatwerk te blijven bieden omtrent de "verlaagde prijs"	28
5.2 Verken of ZIN advies kan geven over de maatschappelijk gewenste korting om BFAG meer houvast te bieden	28

5.3	Overweeg de evidence gap te hanteren als methode voor de maatschappelijk gewenste korting	29
5.4	Ga uit van een gelijkblijvend kortingspercentage gedurende de looptijd van de VT	31
Bijlage 1. Begrippenlijst		33
Bijlage 2. Beantwoording oorspronkelijke onderzoeksvragen		35
Bijlage 3. Achtergrondinformatie		44
Bijlage 4. Aanpak evaluatie		47

I Aanleiding en conclusie

1.1 Aanleiding en onderzoeksvragen

Het ministerie van VWS (VWS) en het Zorginstituut (ZIN) stelden in oktober 2019 de procedure voorwaardelijke toelating op voor veelbelovende weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* (hierna: “de VT”)³. De VT heeft als bedoeling dat patiënten, als er aan de voorwaarden van de VT wordt voldaan, in aanmerking komen voor vergoeding van veelbelovende geneesmiddelen vanuit het basispakket, ondanks dat er nog onvoldoende bewijs is om een uitspraak te doen over de stand van wetenschap en praktijk (SWP). Nadat er voldoende bewijs is verzameld voor de toets op SWP, stroomt het geneesmiddel definitief het basispakket in of uit.

De VT kent twee doelstellingen zoals geformuleerd in de Kamerbrief van 2019⁴:

- 1 Tijdelijke en gecontroleerde toegang tot het geneesmiddel voor alle patiënten die voor de specifieke interventie-indicatiecombinatie in aanmerking komen.
- 2 Onderzoek naar de effectiviteit en de mogelijkheden tot bevordering van doelmatige inzet van het geneesmiddel, zodat daarmee een uitspraak gedaan kan worden over de pakketwaardigheid van het betreffende geneesmiddel.

Voordat het VT-onderzoek start vindt een voorbereidende fase plaats met een beoordeling van het onderzoeksvoorstel, prijsonderhandelingen en daaropvolgend het overeenkomen van een prijsarrangement en het opstellen van een convenant. ZIN evalueert iedere twee jaar het proces van de VT, zowel de voorbereidende als de onderzoeksfase. VWS is wettelijk verplicht om iedere vijf jaar het VT-beleid te evalueren.

VWS heeft SiRM gevraagd om deze eerste beleidsevaluatie uit te voeren, die zich richt op de periode 2019-2024 en focust op onderstaande twee hoofdvragen. Bijlage 2 geeft een volledig overzicht van alle subvragen die in de hoofdstukken beantwoord worden.

- 1 In hoeverre zijn de doelstellingen van de VT (met het beschikbare budget) behaald?
- 2 Welke lessen en aanbevelingen zijn er te trekken voor het ministerie van VWS, voor het maken van toekomstig beleid voor de VT en de uitvoer daarvan?

Na het opzetten van de VT ontstonden er vanuit de zorgverzekeraars twee initiatieven die ook gericht zijn op het geven van toegang aan patiënten tot geneesmiddelen waarbij onzekerheid bestaat over de effectiviteit, in combinatie met een vorm van onderzoek: het *Drug Access Protocol* (DAP), gericht op geneesmiddelen voor kleine oncologische indicaties, en het *Orphan Drug Access Protocol* (ODAP), gericht op niet-oncologische weesgeneesmiddelen. Deze initiatieven evalueren we niet in dit rapport, maar benoemen we waar nodig voor de context van deze evaluatie van de VT. Bijlage 1 bevat een begrippenlijst waar DAP, ODAP en andere begrippen toegelicht staan die specifiek zijn voor de geneesmiddelensector.

³ VWS (2020). Besluit van 23 september 2020, houdende wijziging van het Besluit zorgverzekering in verband met voorwaardelijke toelating. Staatsblad 2020, 368 (zie [link](#)).

⁴ Kamerbrief 22 oktober 2019 ‘Beleidskader voorwaardelijke toelating geneesmiddelen’ (zie [link](#)), Zorginstituut Nederland, Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating geneesmiddelen (zie [link](#)).

1.2 Aanpak evaluatie

Voor de beantwoording van de onderzoeksvragen gebruikten we in de periode van januari tot en met mei 2025 een *mixed methods approach*:

- We voerden **kwalitatief deskresearch** uit. We focusten ons onder andere op de individuele geneesmiddelcasussen (trajecten) binnen de VT. Daarnaast bekeken we documenten als kamerbrieven en eerdere procesevaluaties van de VT.
- We voerden ~25 **interviews** om inzichten te verzamelen voor de beantwoording van de onderzoeksvragen. Om verschillende perspectieven hierop mee te nemen, interviewden we patiëntenorganisaties, branche- en beroepsverenigingen van onder andere behandelaren en farmaceutische firma's (hierna: firma's), individuele firma's en overheidspartijen. Bijlage 4 bevat een overzicht van alle geïnterviewde partijen.
- We organiseerden drie **verdiepings sessies**. De verdiepingssessies focusten op onderstaande onderwerpen en waren gericht op het gezamenlijk ideeën verzamelen en concretiseren van oplossingsrichtingen. Het doel was om vanuit verschillende invalshoeken overwegingen op te halen die we gebruikten voor het formuleren van de aanbevelingen in dit rapport. Bijlage 4 geeft een overzicht van de discussievragen en deelnemers per verdiepingssessie.
 - 1 Afbakening van de VT
 - 2 Verhouding van de VT tot veldinitiatieven als DAP en ODAP
 - 3 Concretisering voorwaarde “sterk verlaagde prijs”

1.3 Conclusies en aanbevelingen

We concluderen dat de VT tot nu toe weinig impact had. Gedurende de vijfjarige evaluatieperiode startten slechts drie VT-trajecten door laag animo bij firma's. Daarbij kregen door het ontbreken van vergoeding voor diagnostiek en door productieproblemen in slechts één traject alle patiënten toegang. Een gelijkwaardig middel toevoegen aan een lopend VT-traject bleek in de praktijk niet goed werkbaar. Deelnemers aan de evaluatie gaven daarnaast aan dat meer geneesmiddelen voor de VT in aanmerking hadden moeten komen. Ten slotte is er onduidelijkheid over de doelmatigheidsdoelstelling van de VT (Hoofdstuk 2).

Deelnemers aan de evaluatie zien de VT wel als een gewenst instrument in het stelsel. Op basis van de evaluatie doen we drie hoofdaanbevelingen aan VWS om het instrument te verbeteren.

- De afbakening van de VT te herzien om deze doeltreffender in te zetten (Hoofdstuk 3).
 - Verbreding van de VT naar geneesmiddelen die geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* zijn, in gevallen waarbij er onvoldoende prikkels voor firma's zijn om zelf het onderzoek uit te voeren.⁵
 - Maximering van de looptijd tot ~5 jaar met een alternatieve regeling voor als deze maximale looptijd onvoldoende is voor het beantwoorden van de SWP vraag.
 - Eventueel buiten de VT beschikbaar maken van geneesmiddelen voor (sub)indicaties die in de toekomst nauwelijks meer bestaan.

⁵ De situatie waarbij er onvoldoende prikkels voor firma's zijn om zelf het onderzoek uit te voeren, dient VWS nader uit te werken en specificeren, zodat objectief getoetst kan worden of deze situatie optreedt en het geneesmiddel in aanmerking zou moeten komen voor de VT.

- De werking van de VT te verbeteren (Hoofdstuk 4).
 - Aanpassingen om de VT aantrekkelijker te maken voor deelnemende partijen.
 - Harmonisatie van de VT met de ODAP en DAP binnen het Toekomstbestendig Stelsel Geneesmiddelen (TSG).
- Te verkennen of ZIN een onderbouwd advies kan geven over de “verlaagde prijs” die voorwaarde is bij de VT (Hoofdstuk 5). Voor sluisonderhandelingen brengt ZIN ook een advies uit over de gewenste korting. Een onderbouwd advies geeft het Bureau Financiële Arrangementen Geneesmiddelen (BFAG), die de prijsonderhandelingen met de firma voert, houvast. ZIN zou de *evidence gap* als methode kunnen hanteren voor het advies.⁶

⁶ N.B. Deze aanbeveling heeft geen betrekking op de alternatieve regeling voor (ultra-)weesgeneesmiddelen, waarvoor het beantwoorden van de pakketvraag meer dan ~5 jaar vraagt of waar SWP op groepsniveau niet waarschijnlijk is.

2 De VT had tot nu toe weinig impact

De VT had tot nu toe weinig impact. Gedurende de vijfjarige evaluatieperiode startten slechts drie VT-trajecten door laag animo bij firma's (§2.1). Door het ontbreken van vergoeding voor diagnostiek en door productieproblemen kregen in slechts één traject alle patiënten toegang (§2.2). Gelijkwaardige middelen toevoegen aan een lopend VT-traject bleek in de praktijk niet goed werkbaar (§2.3). Deelnemers aan de evaluatie gaven daarnaast aan dat meer geneesmiddelen voor de VT in aanmerking hadden moeten komen (§2.4). Ten slotte is er onduidelijkheid over de doelmatigheidsdoelstelling van de VT (§2.5).

2.1 Gedurende de vijfjarige evaluatieperiode startten slechts drie VT-trajecten door laag animo bij firma's

Sinds de introductie van de VT in 2020⁷ zijn drie trajecten met in totaal vier geneesmiddelen gestart en twee trajecten afgerond. Er heeft één pakketbeoordeling plaatsgevonden. Het gaat om:

- 1 Ataluren (Translarna) bij spierdystrofie voor Duchenne. Dit VT-traject werd verlengd en is per 1 juni 2025 beëindigd⁸.
- 2 RPTH 1-84 (Natpar) bij chronische hypoparathyreoïdie. Dit VT-traject werd vroegtijdig beëindigd door het van de markt halen van het geneesmiddel vanwege productieproblemen.
- 3 Entrectinib (Rozlytrek) en larotrectinib (Vitrakvi) bij solide tumoren (kanker) met NTRK-genfusie. Voor entrectinib en larotrectinib vond een pakketbeoordeling plaats.

Naast deze VT-trajecten droeg ZIN drie potentiële kandidaten voor de VT aan:

- atidarsagene autotemcel (Libmeldy) bij metachromatische leukodystrofie (MLD).
- teduglutide (Revestive) bij kortedarmsyndroom (SBS).
- risdiplam (Evrysdi) bij 5q spinale spieratrofie (SMA).

Over atidarsagene autotemcel heeft de minister nog niet definitief besloten, omdat na geslaagde prijsonderhandelingen het opstellen van het convenant nog niet succesvol is afgerond.

Teduglutide is op 1 april 2025 gestart.⁹ De gezamenlijke VT voor risdiplam en nusinersen¹⁰ is

⁷ Hiervoor bestond een andere procedure 'Voorwaardelijke Toelating'. Medio 2016 is geconstateerd dat deze onvoldoende tot zijn recht komt, en grotendeels vervangen door de 'Subsidieregeling veelbelovende zorg' (zie [link](#)).

⁸ Gedurende de evaluatie adviseerde ZIN de minister om het VT-traject van ataluren per direct te stoppen. (zie [link](#)) Dit advies is onlangs overgenomen (zie [link](#))

⁹ Gedurende de evaluatie besloot de minister definitief om revestive vanaf april 2025 toe te laten tot de VT. Dit traject hebben we i.v.m. de formele te evalueren periode 2019-2024 niet meegenomen binnen deze evaluatie.

¹⁰ Onderdeel van de eerdere procedure 'Voorwaardelijke Toelating' die geen onderdeel van deze evaluatie is.

definitief niet van start gegaan.¹¹ Zie Bijlage 2 voor uitgebreidere informatie over de trajecten en de potentiële kandidaten.

Het aantal VT-trajecten is aanzienlijk minder dan het bij de start van de VT verwachte aantal van twee tot drie geneesmiddelen per jaar.¹² Dit lijkt vooral te komen doordat firma's de VT niet voldoende aantrekkelijk vinden ten opzichte van alternatieve routes die zij hebben om hun geneesmiddel (op termijn) toegankelijk te maken voor Nederlandse patiënten.

- Ze kunnen kiezen voor DAP of ODAP als hun geneesmiddel binnen de afbakeningscriteria van deze initiatieven valt.
- Ze kunnen overwegen om patiënten toegang te geven tot hun geneesmiddel zonder er een vergoeding voor te vragen, via bijvoorbeeld *patient access* programma's.¹³
- Bij *conditionals* kunnen firma's wachten tot dataverzameling in het Europese onderzoek voldoende bewijs heeft opgeleverd voor SWP. Dit onderzoek vereist EMA bij een *conditional* ter ondersteuning van de uiteindelijke volledige markttoelating. Wanneer een firma ervoor kiest te wachten is het geneesmiddel pas later toegankelijk voor Nederlandse patiënten.
- Firma's kunnen er ook voor kiezen het product niet op de markt te brengen in Nederland omdat ze de (tijds)investering benodigd voor (opzetten van) het in Nederland gevraagde onderzoek niet in verhouding vinden staan tot de opbrengsten die het hen biedt (*return on investment*). Het geneesmiddel is dan niet toegankelijk voor Nederlandse patiënten.

Geïnterviewde firma's benoemden verschillende aspecten van de VT die zorgen voor een laag animo voor de VT.

- De onderzoekseisen vanuit ZIN worden als moeilijk haalbaar of zwaar ervaren, vooral bij weesgeneesmiddelen en *conditionals*.
- Het doorlopen van de fasen voor de start van het onderzoek kost veel tijd.
- Firma's en andere betrokkenen krijgen weinig zicht op de effectiviteit van het middel gedurende het (lange) onderzoek.
- De uitgaven aan VT-geneesmiddelen kunnen publiekelijk beschikbaar gemaakt worden.

We gaan hieronder in op het eerste aspect: de onderzoekseisen van ZIN. De andere aspecten lichten we in meer detail toe in Hoofdstuk 4. In dat hoofdstuk gaan we ook in op hoe VWS de VT aantrekkelijker kan maken en zo de werking ervan kan verbeteren.

Uit de interviews met firma's blijkt dat zij het gevoel hebben dat de eisen aan onderzoek voor *conditionals* en een deel van de weesgeneesmiddelen binnen de VT (te) zwaar zijn.¹⁴

Tegelijkertijd blijkt uit de evaluatie dat als zij over deze eisen in gesprek gaan met ZIN de eisen minder zwaar zijn dan verwacht.

¹¹ VWS (2025). Procesmatige evaluatie en voortgangsrapportage van de voorwaardelijke toelating (VT) voor weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals, en beëindiging van de VT voor Translarna (zie [link](#)).

¹² Staatsblad nr. 338, 23 september 2020 'Besluit zorgverzekering in verband met voorwaardelijke toelating' (zie [link](#)).

¹³ Een volledig overzicht van dit type programma's is opgenomen in een Kamerbrief over vindbaarheid *patient access* programma's (2024) (zie [link](#)).

¹⁴ Wat betreft uitkomstmaten binnen het onderzoek geven patiëntenorganisaties overigens aan dat zij, naast rapportage op klinische uitkomstmaten, graag zouden zien dat onderzoekers breder informatie verzamelen die relevant is voor patiënten. Zij noemen PRO(M)s, die zijn bedoeld om naast klinische gegevens aanvullende informatie te verzamelen over wat de patiënt als effect van zorg ervaart (bijvoorbeeld pijn, angst, dagelijks functioneren). Zorginstituut Nederland, z.d., Wat zijn PROMs (zie [link](#)).

In het geval van **conditionals** vinden firma's het onwenselijk om apart onderzoek in Nederland op te zetten terwijl zij als vereiste vanuit de EMA al internationaal onderzoek uitvoeren. De pakketbeoordeling voor de **conditionals** entrectinib en larotrectinib¹⁵ deed ZIN bijvoorbeeld uiteindelijk niet op basis van data uit het VT-onderzoek, maar op basis van data uit internationaal onderzoek (en een nieuwe interpretatie van het beoordelingskader SWP voor tumoragnostische geneesmiddelen).¹⁶

ZIN erkent dat wanneer sprake is van internationaal onderzoek waarmee de pakketvraag te beantwoorden is, het uitgebreid verzamelen van Nederlandse data overbodig is. Daarom biedt ZIN binnen de VT de mogelijkheid tot minder intensieve dataverzameling wanneer ook internationale data verzameld wordt die ZIN kan gebruiken voor de pakketbeoordeling.

- De firma moet de Nederlandse patiënten in dit internationale onderzoek includeren om in aanmerking te komen voor vergoeding binnen de VT.
- Om te voorkomen dat Nederlandse patiënten geen toegang hebben wanneer dit internationale onderzoek geen patiënten meer includeert, vraagt ZIN de firma voor de VT een nevenonderzoek op te zetten in de vorm van een register. De beroepsgroep en/of expertisecentra gebruiken dit register om gegevens te verzamelen over de (kosten)effectiviteit en het gebruik in de (Nederlandse) praktijk.¹⁷ Deze minder intensieve vorm van dataverzameling is voldoende om te voldoen aan de onderzoeksverplichting van de VT en daarmee het verschaffen van tijdelijke toegang, terwijl het onderzoek voor aantonen SWP internationaal plaatsvindt. Daarnaast kunnen de opgezette registers in de toekomst de doelmatige inzet van het geneesmiddel bevorderen. Firma's staan over het algemeen positief tegenover dataverzameling via registers, net als andere deelnemers aan de evaluatie, voor bijvoorbeeld doelmatigheidsdoeleinden.

Geïnterviewde firma's geven daarnaast voor **weesgeneesmiddelen** aan dat als bestaande data uit internationale registratiestudies onvoldoende blijken voor een SWP-beoordeling, het onwaarschijnlijk is dat op basis van Nederlands onderzoek wel voldoende data te verzamelen is. Voor een deel van de weesgeneesmiddelen vergt het aantonen van SWP op groepsniveau¹⁸ conform de eisen van ZIN een lange looptijd, door zeer kleine patiëntpopulaties en vaak ook heterogene patiëntgroepen. Dit is een onderwerp dat de VT overstijgt en waarover ZIN (ook

¹⁵ Zoals eerder genoemd stopte het VT-traject van rhPTH 1-84 vanwege een productiestop. Er volgde daarom geen pakketbeoordeling.

¹⁶ ZIN ontwikkelde tijdens het VT-traject een beoordelingskader voor tumoragnostische geneesmiddelen. Dit kader was nodig vanwege de specifieke studie waarmee de tumoragnostische middelen waren onderzocht, die ZIN niet kon beoordelen met het toenmalige kader SWP. Alleen wanneer het aanvullende beoordelingskader in combinatie met de verzamelde internationale data niet voldoende zouden zijn voor het beantwoorden van de pakketvraag, zou fase 2 van de VT starten. De uiteindelijke dataverzameling vond echter alleen plaats in fase 1 en verliep via de DAP met een register. Bron: Zorginstituut Nederland, 16 augustus 2021, Vervolgadvies over voorwaardelijke toelating entrectinib (Rozlytrek®) ([link](#)), Zorginstituut Nederland, 10 maart 2021, Advies potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating van entrectinib (Rozlytrek®), bij solide tumoren met NTRK-genfusie (zie [link](#)), Zorginstituut Nederland, 10 maart 2021, Advies potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating van larotrectinib (Vittrakvi®) bij solide tumoren met een NTRK-genfusie (zie [link](#))¹⁷ In de VT-procedure zijn zowel dataverzameling in een register om de behandeling te vergelijken met een natuurlijk ziekteverloop en het afbakenen van subgroepen al mogelijke vormen van alternatief onderzoek, zie Zorginstituut Nederland (2023). Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*. Paragraaf 2.1.3.4 (zie [link](#))

¹⁸ We benoemen expliciet dat het om SWP op groepsniveau gaat, om duidelijk het onderscheid te maken met effectiviteit gebaseerd op individuele uitkomsten. De wet lijkt ruimte te laten voor een ruimere interpretatie van SWP dan alleen op groepsniveau.

internationaal) al langer nadenkt. We beargumenteren in §3.2 dat VWS onderzoek en toegang voor dit soort (ultra-)weesgeneesmiddelen waarbij aantonen van SWP in ~5 jaar onwaarschijnlijk is, beter kan accommoderen met een alternatieve regeling dan via de VT.

2.2 Door ontbreken vergoeding diagnostiek en productieproblemen kregen slechts in één traject alle patiënten toegang

Alleen in het VT-traject van ataluren verliep de toegang naar verwachting. De beroepsgroep ging uit van circa 21 patiënten en uiteindelijk zijn er 15 patiënten behandeld binnen het VT-traject.

Bij entrectinib en larotrectinib (NTRK-fusies) konden niet alle patiënten geïdentificeerd worden die voor behandeling in aanmerking kwamen. De benodigde moleculaire diagnostiek werd namelijk beperkt toegepast, onder andere omdat het geen verzekerde zorg betreft. Hierdoor zijn in de praktijk maar 16 patiënten behandeld (15 met larotrectinib, 1 met entrectinib), terwijl de beroepsgroep verwachtte dat 90 patiënten met NTRK-genfusie tumoren per jaar in aanmerking zouden komen voor behandeling,¹⁹ en dit later op 100 tot 200 patiënten per jaar werd geschat.²⁰ De VT heeft geen invloed op de vergoeding voor diagnostiek, dus het is niet direct te wijten aan de VT dat minder patiënten toegang hebben gekregen. Wel had dit in de opzet van het onderzoek gesignaleerd kunnen worden.

In het geval van rhPTH 1-84 zorgden productieproblemen ervoor dat het middel ongeveer een half jaar na de start van het traject niet langer geleverd kon worden. De firma raadde daarom nieuwe behandelingen af. Deze productieproblemen lagen niet in de invloedssfeer van de VT maar leidden wel tot vroegtijdige beëindiging van het traject omdat de firma de problemen niet kon oplossen. Twintig patiënten startten met de behandeling, in plaats van de ongeveer 100 patiënten die naar schatting van de beroepsgroep tijdens de loop van het traject hiervoor in aanmerking kwamen.²¹

2.3 Het toevoegen van een gelijkwaardig middel aan een lopend VT-traject bleek in de praktijk niet goed werkbaar

In de huidige VT-procedure tekent een firma in het convenant voor de volgende tekstpassage: “Bij een eventuele toekomstige VT-aanvraag voor een concurrerend middel, zoeken partijen samen naar een oplossing die het beste is voor de patiënt. In sommige gevallen kan dit betekenen dat twee concurrerende middelen gezamenlijk een VT-traject doorlopen.”²²

Deze passage werd actueel toen ZIN adviseerde om risdiplam - een behandeling voor patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) die ouder dan 25 jaar zijn - toe te voegen aan het al lopende

¹⁹ Zorginstituut Nederland, 10 maart 2021, Advies potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating van entrectinib (Rozlytrek®), bij solide tumoren met NTRK-genfusie (zie [link](#)), Zorginstituut Nederland, 10 maart 2021, Advies potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating van larotrectinib (Vitrakvi®) bij solide tumoren met een NTRK-genfusie (zie [link](#)),
²⁰ Zorginstituut Nederland, 27 juli 2023, Pakketadvies NTRK-remmers (zie [link](#)).

²¹ Zorginstituut Nederland, 21 december 2020, Advies over potentiële kandidaat voor de voorwaardelijke toelating van rhPTH 1-84 (Natpar ®) bij chronische hypoparathyreoïdie (zie [link](#)).

²² Zorginstituut Nederland (2023). Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*. Paragraaf 2.1.4.2 (zie [link](#)).

VT-traject van nusinersen²³. ZIN adviseerde dit omdat het onwaarschijnlijk was dat SWP aangetoond kon worden in een parallel VT-traject vanwege de kleine en heterogene patiëntpopulatie. Na een lang voortraject is onlangs definitief besloten om risdiplam niet toe te voegen aan het VT-traject van nusinersen.

De vraag is of een dergelijke passage onderdeel moet blijven van het convenant dat de fabrikant tekent. Een gecombineerd traject heeft voordelen voor de toegang en doelmatigheid van de uitvoering. Een vaak kleine patiëntgroep wordt niet verdeeld over meerdere onderzoeken en krijgt toegang tot alle veelbelovende geneesmiddelen voor hun ziektebeeld.²⁴ Ook de onderzoekers en beroepsgroep hoeven zich niet te verdelen over meerdere trajecten of dubbel werk uit te voeren.

Op basis van de ervaringen bij risdiplam lijkt uitvoering van een gezamenlijk VT-traject in praktijk echter niet goed werkbaar. Uit interviews met firma's blijkt dat zij een gecombineerd traject met een concurrerend middel dat later op de markt komt in het algemeen niet toejuichen.²⁵ De eerste firma heeft immers al geïnvesteerd in de voorbereidende fase en de eerste onderzoeksfase van het VT-traject. Met een gecombineerd traject verliest deze het *first mover* voordeel, terwijl voor de tweede firma - die ook nog eens concurrent is van de eerste - een soort *free rider* effect optreedt. Bovendien leidt de toevoeging van een nieuw middel aan een bestaand VT-traject onherroepelijk tot vertraging door het meetekenen bij het convenant en de onderhandelingen met BFAG. Firma's zien het instemmen met de tekstpassage over een gecombineerd traject soms als overweging om überhaupt geen VT-traject op te starten. Gezien de vaak lange doorlooptijd van een VT-traject is de kans dat een concurrent in die tijd ook de markt wil betreden immers aanwezig. Aangezien firma's bij de VT een trekkersrol hebben is hun perspectief van belang bij het al dan niet in de toekomst verzoeken om gecombineerde VT-trajecten.

2.4 Deelnemers aan de evaluatie gaven aan dat meer geneesmiddelen voor de VT in aanmerking hadden moeten komen

Meerdere deelnemers aan de evaluatie gaven aan dat er geneesmiddelen met onzekerheid zijn waarvoor, wat hen betreft, tijdelijke toegang in combinatie met onderzoek gewenst is maar die niet passen binnen de huidige afbakeningscriteria van de VT. Dit kwam ook naar voren in de tweede evaluatie van de procedure VT door ZIN. In de evaluatie lichtte ZIN toe dat deelnemers aan die evaluatie aangaven dat er ook gevallen zijn van geneesmiddelen die geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* zijn waarbij wel behoefte is aan beschikbaarheid en onderzoek. ZIN noemde pembrolizumab in een neo-adjuvante setting voor patiënten met

²³ Nusinersen (Spinraza) is per 1 januari 2020 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket onder de oude procedure 'Voorwaardelijke Toelating'.

²⁴ Door de patiënten te includeren in één onderzoek kunnen de resultaten van het onderzoek gezamenlijk beoordeeld worden. Hiervoor moeten de werkingsmechanismes van de geneesmiddelen gelijk zijn.

²⁵ Overigens betrof het traject met larotrectinib en entrectinib ook een gecombineerd traject. Maar deze geneesmiddelen stroomden tegelijkertijd in de VT. Op dergelijke gecombineerde trajecten doelt de tekstpassage in het convenant niet. Die is gericht op een latere VT-aanvraag van een concurrerend middel.

hoog-risico triple-negatieve borstkanker (TNBC), welke ZIN in mei 2024 dan ook als kandidaat VT-geneesmiddel adviseerde aan de Minister.²⁶ Dit advies volgde de minister destijds niet op.²⁷

We gaan in Hoofdstuk 3 in op deze behoefte aan verbreding en verdere bevindingen over de afbakening van de VT.

2.5 Er is onduidelijkheid over de doelmatigheidsdoelstelling van de VT

Uit de evaluatie blijkt dat er onduidelijkheid is over de onderzoeksdoelstelling omtrent doelmatigheid.

In de huidige VT-procedure staat opgenomen: “Naast het onderzoek naar de effectiviteit wordt, waar mogelijk, ook vereist om aanvullend onderzoek te doen naar de doelmatige inzet van het geneesmiddel. Dit betreft onder meer de inzet van een indicatiecommissie, het ontwikkelen en aanscherpen van start- en stopcriteria, het optimaliseren van de dosering en het identificeren van eventuele subpopulaties van patiënten. Dit kan de kwaliteit van de behandeling ten goede komen en daarnaast kostenbesparing opleveren.”²⁸

Bij de VT-trajecten van ataluren en rPTH 1-84 is een indicatiecommissie ingesteld.²⁹ Deze commissie heeft als taak om, indien nodig, start- en stopcriteria te ontwikkelen of aan te scherpen en om eventuele subpopulaties te identificeren. De inzet van deze commissies leidde nog niet tot aanpassingen in richtlijnen, maar deze trajecten hebben ook (nog) niet tot pakkettoelating geleid. ZIN onderzocht het functioneren van indicatiecommissies, zowel binnen de VT als in andere trajecten, overigens onlangs nog. Zij concludeerde dat deze commissies geschikt zijn voor het onderzoeken van doelmatige inzet.³⁰ Ook de deelnemers aan deze VT-evaluatie geven aan dat de inzet van dit soort indicatiecommissies en het onderzoek naar doelmatigheidsaspecten zoals start- en stopcriteria en identificatie van subgroepen van belang is binnen de VT.

Over het optimaliseren van de dosering geven de meeste deelnemers aan de evaluatie aan dat dit niet passend is bij onderzoek naar geneesmiddelen waarvoor de SWP-vraag nog niet is beantwoord. Dit geldt in zijn algemeenheid voor volumereductie van het geneesmiddel per patiënt, bijvoorbeeld door een kortere gebruiksduur, gepauzeerd gebruik en/of een lagere dosering. Volumereductie per patiënt kan volgens de meeste deelnemers pas onderzocht worden wanneer het geneesmiddel voldoet aan SWP.

²⁶ Zorginstituut Nederland (2025). Advies vergoeding van pembrolizumab (Keytruda) als aanvullende behandeling van borstkanker. (zie [link](#))

²⁷ Zorginstituut Nederland (2025). Evaluatie procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*. Tweede meting. (zie [link](#)), VWS (2024). Reactie op advies Zorginstituut VT neo-adjuvante toediening pembrolizumab bij patiënten met hoog-risico triple negatieve borstkanker (zie [link](#))

²⁸ VWS (2020). Besluit van 23 september 2020, houdende wijziging van het Besluit zorgverzekering in verband met voorwaardelijke toelating. Staatsblad 2020, 368 (zie [link](#)).

²⁹ Het gecombineerde VT-traject van larotrectinib en entrectinib had geen indicatiecommissie, omdat de dataverzameling en patiënteninclusie verliep via de DAP-procedure. De indicatie werd in dit traject tweemaal onafhankelijk gecontroleerd, waarmee de eis voor de onafhankelijke indicatiecommissie wel gewaarborgd was. Bij andere VT-trajecten is het inrichten van de indicatiecommissie een vereiste voor deelname aan de VT.

³⁰ Zorginstituut Nederland (2024). Inventarisatie indicatiecommissies (zie [link](#)).

Sommige deelnemers aan de evaluatie, waaronder ZIN, zien de VT juist wel als een instrument om ook doelmatigheidsonderzoek gericht op volumereductie per patiënt uit te voeren, en om dit onderzoek conditioneel te maken voor toegang tot Nederland. Zij geven aan dat dit de enige manier is om optimale inzet van dure geneesmiddelen 'af te dwingen'. Het middel is immers nog niet toegelaten tot het pakket. Bovendien verloopt de inclusie veel sneller omdat patiënten verplicht geïncorporeerd worden. Op dit moment vindt onderzoek plaats naar mogelijkheden voor volumereductie per patiënt nádat een middel tot het verzekerde pakket is toegelaten, wanneer het toedienen volgens het label al 'in de pen' van professionals zit.

Aan het uitvoeren van vormen van doelmatigheidsonderzoek met als doel volumereductie per patiënt, binnen een instrument als de VT, zitten mogelijk consequenties verbonden. Firma's geven aan dat als Nederland doelmatigheidsonderzoek gericht op volumereductie per patiënt conditioneel zou maken voor pakkettoelating, er een reële kans bestaat dat zij Nederland overslaan bij de introductie van een nieuw geneesmiddel. Zij kunnen zich niet vinden in wat zij *off-label* onderzoek noemen en vrezen dat (door hen niet gedragen) onderzoeksresultaten internationaal invloed kunnen hebben op de verkoop van hun geneesmiddel. De meeste deelnemers aan de evaluatie vinden overigens dat andere instrumenten, zoals de gerichte procedure, ggg-subsidies en weesgeneesmiddelarrangementen, meer geschikt zijn dan (een instrument als) de VT om doelmatigheidsonderzoek gericht op volumereductie mee uit te voeren.

Op basis van bovenstaande adviseren we VWS om in de doelstelling omtrent onderzoek naar doelmatigheid in de VT te verduidelijken dat dit geen volumereductie per patiënt betreft.

3 Herzie afbakening van de VT om deze doeltreffender in te zetten

Aanpassingen in de afbakening kunnen van de VT een doeltreffender instrument maken. VWS kan de VT verbreden naar geneesmiddelen die geen weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* zijn, in gevallen waarbij er onvoldoende prikkels voor firma's zijn om zelf het onderzoek uit te voeren (§3.1). Daarnaast kan VWS overwegen de looptijd van de VT te maximeren op ~5 jaar en een alternatieve regeling op te zetten voor geneesmiddelen waarvoor de SWP-vraag beantwoorden (fors) meer dan 5 jaar vraagt (§3.2). Ten slotte bevelen we aan om te verkennen of geneesmiddelen voor (sub-)indicaties die in toekomst nauwelijks meer zullen bestaan op een andere manier dan via de VT toegankelijk kunnen worden gemaakt (§3.3).

3.1 Verbreed de VT voor geneesmiddelen waarbij firma's onvoldoende prikkels hebben voor onderzoek

Voor de huidige VT komen alleen geneesmiddelen in aanmerking die voldoen aan de volgende criteria:

- 1 Het geneesmiddel is een weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional*.
- 2 Er is sprake van een *unmet medical need* (onvervulde behandelbehoefte) volgens de geldende definitie van de EMA.
- 3 Er is nog onvoldoende bewijs om SWP aan te tonen.³¹

De meeste deelnemers aan de evaluatie gaven aan dat ook voor geneesmiddelen die niet voldoen aan het eerste afbakeningscriterium, wel behoefte kan zijn aan beschikbaarheid en onderzoek om SWP aan te tonen. Wat betreft het tweede en derde afbakeningscriterium gaven de meeste deelnemers aan dat ze deze niet zouden willen verbreden:

- Ten aanzien van *unmet medical need* gaven alle deelnemers aan dat een geneesmiddel hieraan moet voldoen om in aanmerking te komen voor de VT.
- De meeste deelnemers gaven aan dat zij de VT niet passend vinden voor onderzoek naar geneesmiddelen die wel al voldoen aan SWP. ZIN zou wel willen verkennen of de VT ook vragen over onzekerheid kan beantwoorden bij geneesmiddelen waarvoor al wel SWP is aangetoond.

Gezien het grote draagvlak voor een verbreding van het eerste afbakeningscriterium, gaan we daar hieronder verder op in.

³¹ Zie voor een volledig overzicht van de criteria van de VT in Bijlage 2.

De patiëntgroepen voor middelen buiten het afbakeningscriterium (niet-weesgeneesmiddelen en niet-*exceptionals*) zijn groter³². Toch nemen firma's niet altijd zelf het initiatief tot onderzoek benodigd voor pakketbeoordeling. De verwachte omzet die (eerdere) toegang van het geneesmiddel op zou leveren blijkt niet altijd voldoende prikkel voor de firma. Firma's beoordelen dan dat de kosten (inclusief tijdsinvestering) van het doen van het onderzoek in Nederland niet opwegen tegen de verwachte inkomsten. Hiervoor noemden deelnemers aan de evaluatie de volgende redenen:

- Het gevraagde onderzoek is Nederland-specifiek en niet van bredere waarde voor de firma. Bijvoorbeeld omdat de standaardbehandeling waarmee het geneesmiddel vergeleken wordt in Nederland afwijkt van de rest van Europa/de wereld. Of omdat de uitkomstmaten die gevraagd worden voor het aantonen van SWP in Nederland niet overeenkomen met andere landen.
- De verwachte inkomsten in Nederland zijn klein omdat de patiëntgroep waarvoor aanvullend onderzoek gevraagd wordt in Nederland klein is, maar de indicatie zelf is niet aangemerkt als weesindicatie.

Als een niet-weesgeneesmiddel of niet-*exceptional* vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet voldoet aan SWP, een *unmet medical need* vervult en veelbelovend is, maar de firma neemt geen initiatief tot het doen van aanvullend onderzoek, dan kan een oplossing vanuit de overheid soelaas bieden.

Deelnemers aan de evaluatie denken dat een verbreding van de VT hiervoor een passende oplossing kan zijn. Door het afbakeningscriterium (weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional*) te verruimen kunnen deze geneesmiddelen terecht in de VT. Andere instrumenten bieden nu weinig ruimte voor onderzoek en/of toegang voor geneesmiddelen waarbij SWP nog niet is aangetoond. Het DAP-initiatief van zorgverzekeraars biedt wel tijdelijke toegang gecombineerd met aanvullend onderzoek voor kleine oncologische indicaties.

Een eventuele verbreding vraagt wel om een scherpe afweging van het maatschappelijk belang versus de verantwoordelijkheid van een firma. De firma heeft immers in principe de verantwoordelijkheid om de bewijslast voor SWP voor zijn geneesmiddel aan te leveren. De situatie waarbij er onvoldoende prikkels voor firma's zijn om zelf het onderzoek uit te voeren, dient VWS nader uit te werken en specificeren, zodat objectief getoetst kan worden of deze situatie optreedt en het geneesmiddel in aanmerking zou moeten komen voor de VT.

Naast onderzoek waarvoor een firma onvoldoende prikkels ervaart, zijn er ook onderzoeken die negatieve financiële consequenties kunnen hebben voor een firma. Denk aan (*off-label*) onderzoek dat kan leiden tot een volumereductie van het geneesmiddel. Een veelgenoemd voorbeeld hiervan is het onderzoeken van neo-adjuvante toedieningen van oncologische geneesmiddelen in plaats van adjuvante toediening van hetzelfde middel. Als blijkt dat neo-adjuvante toediening even effectief is, gaat de behandelduur per patiënt omlaag en verkoopt de firma dus minder van het geneesmiddel. Vanuit maatschappelijk perspectief is gelijkblijvende (of hogere) effectiviteit bij

³² Een geneesmiddel krijgt van EMA een weesgeneesmiddelstatus wanneer de aandoening bij niet meer dan 5 per 10.000 mensen voorkomt. Bij *exceptionals* is dataverzameling niet of beperkt mogelijk door ethische beperkingen en/of beperkte aantallen patiënten. In de praktijk zijn *exceptionals* vaak ultra-weesgeneesmiddelen. Bron: EMA.

kortere behandelduur juist zeer gewenst. Deelnemers aan de evaluatie verschilden van mening of dit soort onderzoek mogelijk gemaakt zou moeten worden binnen de VT of beter bij (bestaande) subsidieregelingen past. ZIN gaf aan dit als een mogelijkheid te willen onderzoeken voor de VT. Het includeren van dit soort onderzoek naar neo-adjuvante toediening van geneesmiddelen binnen de VT zou grote budgettaire consequenties hebben voor de VT. Ook is de vrees dat als dergelijk onderzoek een 'eis' zou worden voor vergoeding, firma's sommige nieuwe geneesmiddelen niet meer in Nederland op de markt zullen brengen of mogelijk bestaande geneesmiddelen van de markt halen. Zij vrezen namelijk dat onderzoeksresultaten tot – wat hen betreft ongewenste – aanpassingen in richtlijnen zouden kunnen leiden, niet alleen in Nederland maar ook internationaal.

3.2 Overweeg looptijd VT te maximeren tot ~5 jaar, met alternatieve regeling als deze tijd onvoldoende is voor SWP-vraag

Zoals ook in §2.5 beschreven vergt het aantonen van SWP op groepsniveau voor een deel van de weesgeneesmiddelen een lange looptijd, door zeer kleine patiëntpopulaties en vaak ook heterogene patiëntgroepen. Om dit te accommoderen heeft de VT een maximale looptijd van 14 jaar. Uit de evaluatie blijkt echter dat een dergelijke lange (maximale) looptijd ongewenst is. Het behandellandschap kan aanzienlijk veranderen in de tussentijd. De vraag is dan welke waarde de uitkomsten van het onderzoek nog hebben aan het einde van de onderzoeksperiode. Uit de evaluatie blijkt daarnaast dat een maximale looptijd van 14 jaar een negatieve invloed heeft op de beeldvorming over de VT.³³

Onderzoek en toegang voor dit soort (ultra-)weesgeneesmiddelen, waarvoor het beantwoorden van de pakketvraag meer dan ~5 jaar vraagt of waar SWP op groepsniveau niet waarschijnlijk is, kan VWS - wanneer zij het wenselijk vindt om deze geneesmiddelen te vergoeden - beter accommoderen met een alternatieve regeling. De dataverzameling zou in een dergelijke regeling op een minder bewerkelijke manier kunnen verlopen dan binnen de VT, bijvoorbeeld via registers. Dataverzameling heeft dan niet als doel om binnen ~5 jaar de pakketvraag te beantwoorden, maar kan wel op langere termijn meer inzicht geven in de effectiviteit in een *real world setting*. Het is bij de opzet van de registers van belang dat de beroepsgroep en/of expertisecentra afspraken maken over de data die ze verzamelen in deze registers. Bij een dergelijke alternatieve regeling is de inzet van indicatiecommissies des te meer van belang, om subgroepen te identificeren en start- en stopcriteria te definiëren.

Zo'n regeling vraagt wel van de overheid dat zij geneesmiddelen vergoedt waarvoor SWP op groepsniveau (nog) niet is aangetoond, en dat het onderzoek dat plaatsvindt ook niet gericht is op het beantwoorden van de pakketvraag binnen ~5 jaar. De overheid moet zich in dat licht beraden op de vergoeding die zij voor deze geneesmiddelen bereid is te betalen. In hoofdstuk 5 doen we een voorstel voor het bepalen van een "verlaagde prijs" binnen de VT. We baseren ons daarbij op het principe van *value based pricing*. Dit principe is lastig te hanteren voor geneesmiddelen binnen de alternatieve regeling, omdat door de onzekerheid over de effectiviteit op groepsniveau

³³ Overigens gaat het om een duur van maximaal 14 jaar. De looptijd mag en is vaak korter. Deze is afhankelijk van hoeveel patiënten geïncludeerd moeten worden om de SWP-vraag te beantwoorden.

niet of nauwelijks een ICER bepaald kan worden. ODAP geeft bijvoorbeeld aan dat zij de prijs zoveel mogelijk *cost based* proberen te bepalen. De firma kan in ieder geval niet de volledige (lijst)prijs verwachten voor deze geneesmiddelen waarvoor SWP op groepsniveau nog niet is aangetoond.

3.3 Verken andere manier van toegang tot geneesmiddelen voor (sub-)indicaties die in toekomst nauwelijks meer bestaan

Voor ziektes waar eerder geen behandeling beschikbaar was (*unmet medical need*), komt vroegdiagnostiek soms pas beschikbaar wanneer een nieuwe behandeling in zicht is. Door deze vroegdiagnostiek breed te implementeren (bijvoorbeeld via de hielprik), zullen er in de toekomst geen oudere patiënten meer zijn met de betreffende ziekte.

Als het bewijs dat de firma voor de nieuwe behandeling verzameld heeft alleen geldt voor een jonge groep patiënten (omdat dat de groep is waar de behandeling zich uiteindelijk op richt), blijft een SWP-vraag over voor de oudere groep patiënten met dezelfde ziekte. Het beantwoorden van de pakketvraag voor deze oudere patiëntgroep, bijvoorbeeld binnen de VT, lijkt niet proportioneel omdat de betreffende patiëntgroep in de toekomst niet of nauwelijks meer zal bestaan in Nederland door vroegdiagnostiek.

We adviseren VWS om te verkennen of beschikbaarheid van het geneesmiddel voor de oudere patiëntgroep op een andere manier te borgen is, zonder daarbij onderzoek of andere dataverzameling te eisen. Het gevolg van het loslaten van deze eis is wel dat ZIN voor de oudere patiëntgroep SWP ook niet op een later moment kan vaststellen. Net als bij (ultra-)weesgeneesmiddelen waarvoor SWP niet binnen ~5 jaar onderzoek kan worden aangetoond (§3.2), zal de overheid zich ook hier moeten beraden op de vergoeding die zij voor deze geneesmiddelen betaalt. Er bestaat immers onzekerheid over de effectiviteit en SWP is niet aangetoond.

4 Verbeter de werking van de VT

VWS en ZIN kunnen de werking van de VT verbeteren. Ze kunnen aanpassingen doorvoeren om de VT aantrekkelijker te maken: 1) Versnellen van voorbereidende fase 2) Overwegen bekendmaken tussenresultaten 3) Voorkomen van prijstransparantie 4) Verkennen of het direct betalen vanuit firma's aan deelnemende centra voorkomen kan worden (§4.1). Naast deze aanpassingen in het VT-beleid bevelen we VWS aan de VT te harmoniseren met ODAP en DAP binnen het TSG. We adviseren de triage van de procedures samen te voegen en in de uitvoering ruimte te laten voor verschillende routes die allen onderdeel zijn van het TSG (§4.2).

4.1 Voer aanpassingen door om de VT aantrekkelijker te maken voor deelnemende partijen

In Hoofdstuk 2 lichtten we toe dat er aanzienlijk minder VT-trajecten zijn dan het bij de start van de VT verwachte aantal van twee tot drie geneesmiddelen per jaar. Het beperkte aantal gestarte trajecten lijkt vooral te komen doordat firma's de VT onvoldoende aantrekkelijk vinden. In deze paragraaf lichten we toe welke aanpassingen in de VT kunnen bijdragen aan het vergroten van deze aantrekkelijkheid. Niet alleen voor firma's, maar ook voor andere deelnemende partijen aan de VT.

Daarbij is het van belang om de duidelijkheid die ZIN in de VT geeft over de uitstroom uit de VT te behouden. Dit benoemen deelnemers aan de evaluatie als positief punt. In de VT-convenanten maken deelnemende partijen voor de start van het onderzoek afspraken over de uitstroom van het geneesmiddel, ongeacht positieve of negatieve beoordeling. Het gaat om afspraken over patiëntenvoorlichting, de exit-strategie en het de-implementatieplan. Ook is bij de start van het VT-onderzoek duidelijk hoelang het onderzoek gaat duren en onder welke voorwaarden ZIN het middel uiteindelijk beoordeelt.³⁴

4.1.1 Versnel de fase waarin deelnemende partijen zich voorbereiden op het onderzoek

Alle geïnterviewde firma's noemden de lange voorbereidende fase en de lange totale looptijd van de VT³⁵ als belangrijke nadelen. Ook de andere deelnemers, zoals patiëntenverenigingen, gaven aan dat de duur tot start van het onderzoek en toegang voor patiënten (onnodig) lang is. Deelnemers aan de evaluatie deden de volgende suggesties voor versnelling van de voorbereidende fase:

³⁴ Eventuele tussentijdse ontwikkelingen die een eerdere stop van het VT-traject rechtvaardigen, zoals (inter)nationale ontwikkelingen over de effectiviteit en/of het op de markt komen van een alternatief geneesmiddel, bespreekt de firma jaarlijks in de voortgangsbijeenkomsten.

³⁵ Paragraaf 3.2 gaat in op de totale looptijd van de VT.

- **ZIN kan eerder anticiperen op mogelijke VT-kandidaten en actief met de firma's ervan in gesprek gaan** (zoals bij ODAP, zie §4.2.1). Firma's van de huidige VT-middelen dienden pas meerdere jaren na EMA-registratie een VT-dossier in bij ZIN. Zij wendden zich vaak pas tot de VT nadat zij een negatieve pakketbeoordeling van ZIN hadden ontvangen voor het betreffende geneesmiddel. ZIN concludeerde ook in haar eigen evaluatie van de VT dat zij actiever op zoek kan gaan naar kandidaatgeneesmiddelen voor de VT en onderzoekt naar aanleiding daarvan hoe zij de triage van geneesmiddelen kan verbeteren.³⁶
- **BFAG kan parallel aan het opstellen van het convenant onderhandelen met de firma over de prijs.** Op dit moment gebeurt dit meestal voorafgaand of na afloop van het finaliseren van het convenant. ZIN constateerde dit ook al in haar eigen evaluatie. Dit punt wordt daarom al opgepakt. Overigens is BFAG voor het moment van onderhandelen ook afhankelijk van de bereidheid daartoe van de firma.
- **ZIN kan deelnemende partijen vragen gebruik te maken van meer standaardpassages voor het convenant**³⁷. Het opstellen van het convenant kost nu veel tijd, ondanks dat er al een modelconvenant beschikbaar is. Dat het veel tijd kost komt onder andere doordat alle deelnemende partijen in meerdere rondes feedback kunnen leveren. Ook moeten deelnemende partijen - waaronder ziekenhuizen - (delen van) de convenantstekst bij de juridische afdelingen van hun organisaties toetsen. DAP maakt bijvoorbeeld gebruik van een gestandaardiseerd studieprotocol. Overigens is DAP wel alleen gericht op oncologische middelen en zijn de middelen binnen de VT veel heterogener³⁸. Ook (onderdelen van) afspraken en passages rondom patiëntenvoorlichting en de exit-strategie kan ZIN standaardiseren volgens deelnemers aan de evaluatie.
- **ZIN kan de beroepsgroep³⁹ vragen een trekkersrol te spelen binnen VT-trajecten.** In huidige VT-trajecten is de beroepsgroep één van de ondertekenaars van het convenant. Volgens deelnemers aan de evaluatie kan een grotere rol van de beroepsgroep de doorlooptijd van de voorbereidende fase verkorten, doordat zij bijvoorbeeld een snellere toetsing van de convenantstekst bij de juridische afdeling van het ziekenhuis kunnen organiseren. Enkele deelnemers gaven aan dat een grotere rol voor de beroepsgroep ook kan leiden tot grotere impact van de VT. Om de beroepsgroep formeel de trekkersrol toe te bedelen zou ZIN hen eindverantwoordelijk kunnen maken voor het onderzoek binnen de VT. Daarbij moet nog wel verkend worden hoe dit zich verhoudt met dat de firma het onderzoek betaalt in de VT. Deelnemers aan de evaluatie merken hierbij wel op dat niet alle beroepsgroepen voldoende betrokken, bereid en/of georganiseerd zijn om een dergelijke trekkersrol op zich te nemen.

³⁶ Zorginstituut Nederland (2025). Evaluatie procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*. Tweede meting (zie [link](#)).

³⁷ Het convenant bestaat in VT uit verschillende onderdelen, waaronder in ieder geval de belangrijkste punten uit het onderzoeksvoorstel dat de firma indiende als onderdeel van het VT-dossier, afspraken over de publicatie van het onderzoek en data en een exit-strategie. Zie voor een meer volledige lijst met onderdelen Bijlage 2.

³⁸ DAP maakt gebruik van één, gestandaardiseerd, studieprotocol. Dit is hier echter makkelijker toepasbaar, gezien DAP alleen oncologische middelen betreft en dus kan werken met dezelfde eindpunten zoals tumorgroei

³⁹ De beroepsgroep hoeft in dit geval niet altijd de wetenschappelijke vereniging te zijn, maar kan ook een individuele medisch specialist en/of expertisecentrum zijn.

4.1.2 Overweeg om gedurende het VT-traject tussenresultaten over effectiviteit beschikbaar te maken voor deelnemende partijen

Geïnterviewde firma's en patiëntenorganisaties geven aan dat zij gedurende de onderzoeksperiode van de VT graag zicht willen op tussentijdse onderzoeksresultaten zoals de effectiviteit van het geneesmiddel bij geïnccludeerde patiënten. Nu ontvangen zij vooral informatie over de voortgang van het proces: de firma organiseert jaarlijks een bijeenkomst om de voortgang en relevante tussentijdse bevindingen te bespreken met de klankbordgroep (een vertegenwoordiging van de deelnemende partijen aan het convenant). Voorafgaand aan dit jaarlijkse overleg bieden onderzoekers een voortgangsrapportage aan, waarin ze met name procesmatig de voortgang van het onderzoek beschrijven.⁴⁰ ZIN geeft aan dat partijen tijdens de voortgangsbijeenkomsten ook al enigszins stilstaan bij hoe het onderzoek verloopt. Bijvoorbeeld als er veel patiënten zijn gestopt vanwege bijwerkingen. Ook kan besproken worden hoe patiënten de behandeling ervaren en of de behandeling effectief is.

Met (meer) inzicht in tussentijdse onderzoeksresultaten zouden de firma's en patiëntenorganisaties een voorzichtige inschatting kunnen maken over (het moment van) de uiteindelijke pakkettoelating van het geneesmiddel. Het tussentijds meten van resultaten kan wel consequenties hebben voor de vereisten van statistische validiteit van het onderzoek. Of een tussentijdse rapportage inclusief resultaten over effectiviteit gewenst is, en zo ja in welke vorm, zal ZIN verder moeten onderzoeken.

4.1.3 Voorkom dat de uiteindelijk betaalde prijs publiekelijk beschikbaar wordt

Uit de evaluatie blijkt dat transparantie over de overeengekomen korting een reden is voor firma's om niet deel te nemen aan de VT. De uitgaven aan VT-geneesmiddelen zijn nu in theorie te achterhalen in de toelichting op de begroting of het jaarverslag van VWS. In de praktijk is de uiteindelijk betaalde prijs per VT-geneesmiddel (nog) niet vindbaar. De toenmalige minister van VWS Bruins beloofde de Tweede Kamer prijstransparantie en was voornemens om hier explicieter op in te zetten.⁴¹ Het niet publiekelijk beschikbaar komen van de uiteindelijke prijs is echter een veelgenoemde eis voor firma's om deel te nemen aan een VT-traject. Hun hoofdkantoor vreest dat de korting die de firma in Nederland binnen de VT geeft door andere landen gebruikt zal worden in prijsonderhandelingen (*external reference pricing*).

SiRM waarschuwt VWS dus dat als de overeengekomen prijs per VT-geneesmiddel terug te vinden zal zijn, veel firma's bij voorbaat zullen afzien van deelname aan de VT. Als mogelijke oplossing voor de gevoeligheid rondom prijstransparantie opperden deelnemers aan de evaluatie vanuit de overheid dat VWS kan overwegen om te spreken van een "onderzoeksvergoeding" in plaats van prijs of korting. Dit maakt het minder waarschijnlijk dat de uiteindelijk onderhandelde "vergoeding" meegenomen wordt in *external reference pricing* van andere betalers in Europa. Ook

⁴⁰ De voortgangsrapportage bevat de volgende elementen: naleving van de afspraken in het convenant, aantal deelnemende centra, betrokkenheid initieel betrokken partijen, verloop inclusie hoofdonderzoek, mate van consensus beroepsgroep voor bestudeerde uitkomstmaten, bewijs (mate van) vullen registers, volledigheid dataregistatie, aantal geïnccludeerde patiënten per centrum, eventuele protocolwijzigingen.

⁴¹ In het beleidsvoorstel nam de toenmalige minister Bruins mee dat uitgaven aan een VT-geneesmiddel per geneesmiddel openbaar moeten worden gemaakt. Bron: VWS (2019). Beleidskader voorwaardelijke toelating geneesmiddelen (zie [link](#)).

maakt VWS met deze terminologie duidelijk dat het gaat om een geneesmiddel dat zich nog in een onderzoeksstadium bevindt. VIG en hollandbio betwijfelen nog of een dergelijke aanpassing in terminologie soelaas biedt in de perceptie vanuit een hoofdkantoor.

4.1.4 Verken of het direct betalen vanuit firma's aan deelnemende centra voor dataverzameling voorkomen kan worden

In de huidige situatie betalen firma's de deelnemende centra direct voor de dataverzameling in de VT. Uit de evaluatie blijkt dat deze directe betaling vanuit de firma voor sommige zorgverleners die in de deelnemende centra meewerken aan de dataverzameling onwenselijk is. Zij willen de schijn van belangenverstremgeling voorkomen, die onder meer gevolgen kan hebben voor (mogelijkheid tot) publicatie in onderzoekstijdschriften. Weigeren van deelname aan de VT is voor centra en met name expertisecentra moeilijk, doordat er vaak maar een beperkt aantal experts van een bepaalde aandoening zijn. Het zou betekenen dat een geneesmiddel geen VT-traject kan starten. Bij klinische studies is de impact van eventuele weigering van een behandelaar kleiner: een studie kan ook in een ander land uitgevoerd worden.

We adviseren VWS daarom te verkennen of directe betaling van firma's aan deelnemende centra voor dataverzameling voorkomen kan worden. Dit kan ongemakkelijke keuzes voor zorgverleners voorkomen en samenwerking bevorderen. Deze aanbeveling is al eerder gedaan in de evaluaties van ZIN en is nog niet opgevolgd omdat er geen evidente proportionele oplossing lijkt te zijn:

- De overheid vindt het van belang dat de firma zelf de onderzoekskosten binnen de VT betaalt. De kosten voor het geneesmiddel komen immers al voor rekening van VWS, en Zvw-middelen zijn niet bedoeld om onderzoek mee te bekostigen. Om een directe betaalrelatie tussen firma en deelnemende centra en daarmee zorgverleners te voorkomen moet een derde partij betrokken worden.
- Wanneer een derde partij (bijvoorbeeld ZonMw of ZIN) betrokken raakt bij de financiering van deze centra en zorgverleners, zal deze derde partij ook een rol (moeten) innemen in de (beoordeling van) doelmatige inzet van de middelen. Dat kan leiden tot additionele administratie en monitoring. Bovendien roept het vragen op over de verantwoordelijkheid voor de uitvoering, vooral als het onderzoek niet naar verwachting verloopt. Daarnaast kunnen standaard beoordelingskaders van financierende partijen leiden tot een extra besluitvormingsproces binnen de VT.

4.2 Harmoniseer de VT met ODAP en DAP binnen het Toekomstbestendig Stelsel Geneesmiddelen

Naast de VT zijn ook DAP en ODAP van zorgverzekeraars gericht op het beschikbaar maken en onderzoeken van geneesmiddelen met onzekerheid over de effectiviteit.

- DAP is gericht op geneesmiddelen voor kleine oncologische indicaties. Als een geneesmiddel voor deze indicaties niet aangemerkt is als weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* kan deze op dit moment niet terecht bij de VT. Met de verbreding van de VT zoals we voorstellen in §3.1 zouden (veel van) de geneesmiddelen voor deze indicaties waarschijnlijk ook in de VT passen (als het gaat om onderzoek waarvoor de firma onvoldoende prikkels heeft).

- ODAP is gericht op niet-oncologische weesgeneesmiddelen. Meerdere deelnemers aan de evaluatie geven aan dat (een deel van) de geneesmiddelen die nu in ODAP zijn opgenomen, mogelijk ook in de VT passen.
- Zowel DAP als ODAP beoordelen effectiviteit initieel op individuele uitkomsten. Als een patiënt een *responder* is krijgt de firma een vergoeding voor deze patiënt. Uiteindelijk streven DAP en ODAP net als de VT naar een SWP-beoordeling op groepsniveau. Bij beide moet echter nog blijken of dit in praktijk haalbaar is, ook gezien de doorlooptijd. Deze is bij DAP (slechts) drie jaar en bij ODAP tussen drie en vijf jaar. Bijlage 2, Tabel 4 geeft een meer gedetailleerd overzicht van DAP en ODAP.

Deelnemers aan de evaluatie geven aan dat niet altijd helder is welke procedure per geneesmiddel het meest passend is. We adviseren daarom om:

- De triage van geneesmiddelen met onzekerheid over effectiviteit gezamenlijk uit te voeren (§4.2.1).
- In de uitvoering van het onderzoek ruimte te laten voor verschillende routes die expliciet onderdeel zijn van het Toekomstbestendig Stelsel Geneesmiddelen (TSG)⁴² (§4.2.2).

4.2.1 Voeg de triage van geneesmiddelen met onzekerheid over effectiviteit samen

Op dit moment kennen de VT, DAP en ODAP ieder een eigen overleg dat anticipeert op kandidaten en/of hen beoordeelt voor deelname:

- In de VT meldt de firma zich aan bij ZIN voor deelname aan de VT. Dit doet de firma veelal na een verkennend gesprek voorafgaand aan de pakketbeoordeling of na een negatieve pakketbeoordeling.⁴³ ZIN toetst het dossier wat de firma indient, met consultatie van de WAR⁴⁴ – commissie geneesmiddelen.
- Bij ODAP signaleert de commissie Wees en/of de ronde tafel weesgeneesmiddelen van ZIN kandidaten met het PIG-formulier.⁴⁵ Vervolgens bereidt de beroepsgroep met ZN en daarnaast ZN in afstemming met de firma de benodigde documentatie voor de start van ODAP voor.
- Bij DAP meldt de firma zich bij de commissie DAP. Deze commissie beoordeelt het geneesmiddel voor deelname. Bij een positief oordeel stroomt het geneesmiddel in met hetzelfde, gestandaardiseerde studieprotocol als de andere middelen in DAP.

Bij de beoordeling van de geneesmiddelen voor deelname kijken de commissies naar dezelfde criteria. Zij hanteren echter wel andere definities voor criteria als *unmet medical need*, veelbelovendheid, SWP en (individuele) effectiviteit (zie ook Bijlage 2, Tabel 4).

⁴² ZIN heeft een verkenning uitgevoerd voor een TSG op basis van schetsen uit kamerbrieven. Hierbij werkten ze vanuit een systeem dat risicogericht beoordeelt en daarbij gebruik maakt van een triagetafel. Deze triagetafel bestaat uit de beroepsgroep en andere zorgpartijen met inbreng van farmaceutische bedrijven. Met inbreng van deze tafel besluit ZIN welke route een geneesmiddel volgt. Bron: ZIN (2025), Advies-Toekomstbestendig stelsel geneesmiddelen.

⁴³ De geneesmiddelen zijn dan ook met name GVS- en sluisgeneesmiddelen, waarbij ZIN deze pakketbeoordeling uitvoert.

⁴⁴ WAR: Wetenschappelijke Adviesraad

⁴⁵ Het PIG-formulier staat voor Praktijkomschrijving introductie geneesmiddel. Wetenschappelijke verenigingen gebruiken dit formulier voor de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen of nieuwe indicaties van bestaande geneesmiddelen. ZIN of de cieBAG gebruikt het formulier voor de beoordeling van SWP (zie [link](#)).

Onduidelijkheid over welke procedure het beste past en over definities van de toegangscriteria leidt tot inefficiëntie. Firma's verdiepen zich in meerdere procedures, en de overheid en zorgverzekeraars anticiperen op dezelfde geneesmiddelen. Dit kan tot latere beschikbaarheid van geneesmiddelen voor patiënten leiden. Om deze inefficiëntie te voorkomen adviseren we betrokkenen bij de VT, DAP en ODAP gezamenlijk op te trekken om mogelijke kandidaten te signaleren en te beoordelen.

Deze gezamenlijke triage kan VWS onderbrengen bij de zogenaamde "triatetafel" die opgetekend is in het TSG. ZIN werkt samen met betrokken partijen aan een TSG. Het doel is om nieuwe geneesmiddelen gecontroleerd toe te laten tot het basispakket en beoordelingsprocessen te verduidelijken en versnellen waar dat kan. Binnen het TSG krijgen nieuwe geneesmiddelen een toelatingsroute tot het basispakket afhankelijk van de onzekerheden of risico's die ze meebrengen.⁴⁶ Om het gezamenlijk optrekken in de triage mogelijk te maken, bevelen we aan dat betrokken commissies dezelfde definities gaan hanteren.

4.2.2 Geef in de uitvoering van het onderzoek ruimte voor verschillende routes die expliciet onderdeel zijn van het Toekomstbestendig Stelsel Geneesmiddelen

Meerdere deelnemers aan deze evaluatie (en aan eerdere evaluaties van ZIN) geven aan dat ze het liefst één procedure voor voorwaardelijke toelating zouden zien, dat wil zeggen het samenvoegen van de VT, DAP en ODAP. Andere deelnemers aan de evaluatie geven aan dat verschillende routes nuttig kunnen blijven afhankelijk van het geneesmiddel en de indicatie die voorligt. Zij geven aan dat er situaties bestaan waarin uitvoer van het onderzoek volgens de VT-procedure passend is, maar ook situaties waarin het passender is dit onderzoek uit te voeren volgens DAP- of ODAP-procedures.

SiRM denkt dat het helemaal samenvoegen van de uitvoering van deze drie procedures en deze bij de overheid onderbrengen, de uitvoerbaarheid niet ten goede zou komen.

- **Het lijkt te prefereren om zowel een route met de beroepsgroep⁴⁷ als een route met de firma als trekker aan te blijven bieden.** Deelnemers aan de evaluatie geven aan dat als de beroepsgroep trekker van het onderzoek is de voorbereidende fase over het algemeen sneller verloopt. Bij DAP en ODAP is de beroepsgroep trekker. In §4.1.1 bevelen we aan om te verkennen of de beroepsgroep ook in de VT meer een trekkersrol kan krijgen. De beroepsgroep zal hier echter niet altijd op toegerust / bereid toe zijn en ook is het de vraag of de firma de betaler van het onderzoek kan blijven als de beroepsgroep trekker is.
- **Deelnemers aan de evaluatie hebben de indruk dat een procedure vanuit de overheid zoals de VT aan zwaardere eisen gehouden is dan DAP en ODAP.** Dit kan leiden tot langzamere uitvoering en mogelijk minder beweegruimte voor de betrokken partijen.
 - De huidige VT is sterk gericht op het beantwoorden van de pakketvraag. Dit gebeurt door ZIN op een zeer gedegen manier en de uitkomsten daarvan zijn transparant. Bij DAP en ODAP beoordeelt de cieBAG na afloop van het onderzoek of het geneesmiddel voldoet aan SWP. Op basis van de evaluatie ontstaat de indruk dat de manier waarop de cieBAG SWP beoordeelt beknopter is dan hoe ZIN dit doet en de resultaten ervan

⁴⁶ Zorginstituut, n.d. Advies – Toekomstbestendig stelsel geneesmiddelen (zie [link](#))

⁴⁷ Dit kan de wetenschappelijke vereniging zijn, maar ook een expertisecentrum of zelfs een enkele medisch specialist.

zijn niet publiekelijk beschikbaar. Doordat het beantwoorden van de pakketvraag het belangrijkste uitgangspunt is voor de VT is de looptijd van de voorbereidende fase van het onderzoek meestal langer dan bij DAP en ODAP. Er moet immers nauwgezet gekeken worden naar de studieopzet en naar het aantal patiënten dat geïnccludeerd moet worden om met voldoende zekerheid te kunnen zeggen of een geneesmiddel voldoet aan SWP.

- BFAG voert de onderhandelingen over de prijs voor geneesmiddelen in de VT uit. Voor DAP en ODAP gebeurt dit door het Clean Team. Of een akkoord bereikt wordt en wat de geaggregeerde uitgaven zijn aan de VT-geneesmiddelen is publiekelijk beschikbare informatie. Dit geldt niet voor de resultaten van het Clean Team. Een onderhandeling die minder transparant is en zich iets verder van de politiek afspeelt kan meer beweegruimte geven voor het onderhandelteam, wat daarmee mogelijk een lagere prijs kan onderhandelen.
- **Een aparte route of regeling blijft nodig voor (ultra-)weesgeneesmiddelen** waarvoor de SWP-vraag beantwoorden (fors) meer dan 5 jaar vergt of waar SWP op groepsniveau niet waarschijnlijk is (zie §3.2). ODAP is op dit moment zo'n route.
- **Het is de vraag of ZIN voldoende capaciteit heeft om de uitvoering van alle drie de procedures op zich te nemen. Dit geldt eveneens voor het beschikbare budget voor VT,** dat als aparte post is opgenomen binnen de VWS-begroting. Bij DAP en ODAP betaalt de firma het geneesmiddel totdat er respons optreedt bij de patiënt. Of een patiënt *responder* is wordt bijvoorbeeld op basis van *biomarkers* en tussentijdse uitkomsten bepaald. Voor deze *responders* worden de geneesmiddelen op reguliere wijze vergoed vanuit de Zvw. De geneesmiddelkosten zouden bij een eventuele overheveling van DAP en ODAP naar de overheid vanuit het beperkte VT-budget op de begroting gefinancierd moeten worden, in plaats van reguliere vergoeding vanuit de Zvw bij DAP en ODAP.

We adviseren dus om verschillende routes voor de uitvoering van het onderzoek te laten blijven bestaan. Partijen kiezen gezamenlijk de best passende route aan de triagetafel. We bevelen daarvoor wel aan om binnen het TSG de routes eerst complementair aan elkaar te maken en daarmee overlap weg te halen. Daarbij is van belang om eventuele aanpassingen aan de afbakening van de VT (zie Hoofdstuk 3) ook mee te nemen. Daarnaast kunnen de routes – ook al blijven ze apart – wel van elkaar leren als het bijvoorbeeld gaat over standaardisatie van documentatie.

5 Verken ZIN-advies over “verlaagde prijs” op basis van evidence gap

Voor een geneesmiddel in de VT ontvangt de firma een “verlaagde prijs”, onderhandeld door BFAG. De hoogte van de prijsverlaging is in de VT nu niet geconcretiseerd. We adviseren dat BFAG deze onderhandelingen blijft uitvoeren om maatwerk te kunnen leveren. Een vast kortingspercentage of vaste vergoeding doet immers geen recht aan verschillen tussen geneesmiddelen (§5.1). Om BFAG hierbij meer houvast te bieden bevelen we aan te verkennen of ZIN onderbouwd advies kan geven over de maatschappelijk gewenste korting (§5.2) en om daarvoor de *evidence gap* te hanteren als methode (§5.3). We adviseren daarbij om gedurende de looptijd uit te gaan van een gelijkblijvend kortingspercentage (§5.4).

VWS beschikte de afgelopen vijf jaar over een jaarlijks maximumbudget om geneesmiddelen voor VT-trajecten te bekostigen. Dit budget was €24,2 miljoen in 2019 en liep jaarlijks op, tot €36,8 miljoen in 2023 en 2024. Dit budget was toereikend voor de bekostiging van de geneesmiddelen in de VT. Of dit budget ook voor de komende jaren toereikend is hangt af van het aantal toekomstige VT-trajecten en de kosten per traject.

Het aantal toekomstige trajecten is niet exact te voorspellen. Het hangt af van de pijnlijnen en de bereidheid van firma's om een VT-traject te starten. De Horizonscan biedt aanknopingspunten voor welke geneesmiddelen toekomstige kandidaten voor de VT zouden kunnen zijn, al zijn deze pas echt te herkennen als ZIN het dossier bekeken heeft. ZIN kan toekomstige kandidaatgeneesmiddelen voor de VT sneller identificeren op basis van meer proactieve verkennende gesprekken met firma's. Als VWS de VT-afbakening herzielt (Hoofdstuk 3) en de werking van de VT verbetert (Hoofdstuk 4), kan het meer trajecten verwachten. Wanneer een kandidaatgeneesmiddel bekend is, is het benodigde volume om patiënten mee te behandelen gedurende het VT-traject vrij realistisch in te schatten.

Naast het aantal trajecten en het volume per traject is het voor een goede inschatting van het benodigde budget belangrijk om een schatting te maken van de “verlaagde prijs”. VWS hanteert een “verlaagde prijs” als voorwaarde voor toelating tot de VT.⁴⁸ De effectiviteit van geneesmiddelen binnen VT-trajecten is immers (nog) onzeker. BFAG en de firma onderhandelen hierover. Op dit moment zijn hierbij geen vaste richtlijnen of uitgangspunten vanuit VWS om “verlaagde prijs” invulling te geven. Op basis van de evaluatie adviseren we VWS om ZIN te vragen een onderbouwd advies te geven voor de “verlaagde prijs” op basis van de *evidence gap*. We lichten deze aanbeveling in dit hoofdstuk toe. De aanbeveling is gericht op de afbakening

⁴⁸ Zorginstituut Nederland (2023). Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* (zie [link](#))

zoals voorgesteld in deze evaluatie. De aanbeveling heeft dus geen betrekking op geneesmiddelen waarbij de pakketvraag niet binnen vijf jaar te beantwoorden is (zie §3.2).

Het is uiteindelijk een politieke vraag hoeveel budget VWS via de VT beschikbaar stelt voor geneesmiddelen met onzekere effectiviteit en of het budget opgehoogd wordt wanneer VWS meer trajecten verwacht. De vraag is dan of Nederland bereid is meer geld te betalen voor geneesmiddelen waarvan de effectiviteit nog onzeker is, maar die tegelijkertijd voor patiënten mogelijk de enige beschikbare behandeling zijn.

5.1 Behoud de rol van BFAG om maatwerk te blijven bieden omtrent de “verlaagde prijs”

Tijdens de evaluatie opperden enkele deelnemers aan de evaluatie dat VWS een vaste korting kan hanteren om de “verlaagde prijs” te concretiseren. Ook opperden deelnemers een vaste onderzoeksvergoeding per patiënt. Een dergelijke vaste korting of onderzoeksvergoeding zou VWS op kunnen nemen in regelgeving. Een onderhandeling met BFAG zou dan niet meer nodig zijn. Dit zou patiënten sneller toegang kunnen geven tot het geneesmiddel. Daarnaast is er eerder duidelijkheid voor patiënten en firma's over VT-kandidaten, omdat de firma voor aanmelding voor deelname deze korting of onderzoeksvergoeding al heeft overwogen.

Uiteindelijk zagen de deelnemers aan de evaluatie bovengenoemde mogelijkheden om de prijs of korting volledig vast te leggen echter niet als haalbaar. Dit zou te weinig ruimte voor maatwerk bieden. De kandidaatgeneesmiddelen voor de VT en de kosten ervan kunnen immers sterk variëren, zeker als de VT verbreed wordt. Op basis van de interviews met firma's lijkt het bovendien onwaarschijnlijk dat VWS één prijs of korting kan bepalen die geen hogere vergoeding biedt dan zij via het huidige proces ontvangen, maar die firma's wel bereid zijn te accepteren binnen de VT. Ten slotte levert het vaste kortingspercentage, maar ook de vaste vergoeding, te veel prijstransparantie op (zie §4.1.3). Bij een vast kortingspercentage speelt daarnaast dat het de lijstprijs die de firma hanteert kan opdrijven om te anticiperen op de korting. Dit hoeft niet altijd zo te zijn, omdat de firma deze prijs vaak internationaal bepaalt.

5.2 Verken of ZIN advies kan geven over de maatschappelijk gewenste korting om BFAG meer houvast te bieden

Op basis van de evaluatie bevelen we VWS aan om ZIN te vragen voor iedere VT-kandidaat een onderbouwd advies te publiceren over de maatschappelijk gewenste prijsverlaging, bepaald met een vaste methode. Een dergelijk advies kan BFAG houvast bieden in de onderhandelingen. BFAG geeft hierbij aan dat een onderbouwd advies nodig is, omdat een niet-gepubliceerd rapport zonder officiële status onvoldoende waarde biedt in onderhandeling.

Op dit moment heeft BFAG geen ankerpunt voor de onderhandeling zoals zij bijvoorbeeld bij de sluisonderhandelingen wel heeft. Voor geneesmiddelen in de sluis publiceert ZIN een advies over de maatschappelijk gewenste korting op basis van kosteneffectiviteit. In het geval van VT-kandidaten bestaat een dergelijk advies niet. Dat maakt de onderhandeling lastig voor BFAG. Zij moeten onderhandelen over een geneesmiddel waarvan is aangekondigd dat het in aanmerking

komt voor de VT. Hierdoor zijn verwachtingen in het veld (patiënten en behandelaren) gewekt, wat het ingewikkeld maakt wanneer de firma en BFAG niet uit de onderhandelingen komen, zeker als BFAG hierbij geen advies van ZIN heeft om op terug te vallen.

Een onderbouwd advies van ZIN over de “verlaagde prijs” volgens een vaste methode zou firma’s meer duidelijkheid geven. Of dit de aantrekkelijkheid van de VT vergroot voor firma’s, verschilt waarschijnlijk per firma. Sommige firma’s geven aan dat de huidige werkwijze (het eerst doorlopen van procedurele stappen en dossierindiening voordat ze met BFAG spreken over de prijs) ervoor zorgt dat de verwachte prijs erg lang onduidelijk is. Zij geven aan dat zij de verwachte prijs mee willen nemen bij afweging van deelname aan de VT met het hoofdkantoor, en daar dus in een eerder stadium zicht op zouden willen hebben. In gevallen waarbij firma’s besluiten niet deel te nemen had eerder zicht op de prijs en daarmee op het al dan niet willen deelnemen ook onnodig werk vanuit alle betrokken partijen kunnen voorkomen.

5.3 Overweeg de evidence gap te hanteren als methode voor de maatschappelijk gewenste korting

Meerdere deelnemers aan de evaluatie schatten in dat een kortingsadvies op basis van de zogenaamde *evidence gap* de beste methode is om een advies te geven over de maatschappelijk gewenste korting van een geneesmiddel waarbij nog onzekerheid is over de effectiviteit. Bij een dergelijke methode gebruikt ZIN het principe van *value based pricing* om een maatschappelijk gewenste korting te bepalen zoals zij ook (later) doet in de reguliere beoordeling van het geneesmiddel, op basis van de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel en de bijbehorende referentiewaarden.⁴⁹ De hoogte van de maatschappelijk gewenste korting voor het VT-middel baseert ZIN dan op de onzekerheid rondom de effectiviteit (de *evidence gap*) in een voorlopige op onvolledige data gebaseerde kosteneffectiviteitsanalyse. De precieze manier waarop de *evidence gap* de hoogte van de korting bepaalt dient nog uitgewerkt te worden. Hieronder lichten we de verwachte voor- en nadelen van dit conceptuele idee toe, zoals deelnemers deze tijdens de evaluatie inbrachten.

Met een kortingsadvies van ZIN op basis van de *evidence gap* krijgen BFAG en de firma een gezamenlijk startpunt, dat volgens deelnemers aan de evaluatie (vooral vanuit de overheid) recht doet aan de onzekere fase waarin het geneesmiddel zit. Het kosteneffectiviteitsmodel (KE-model) dat ZIN voor het advies inricht kan zij wederom gebruiken als SWP op basis van het VT-onderzoek is aangetoond en een reguliere beoordeling start voor definitieve toelating tot het pakket. Bij gebruik van deze methode in de VT is de geadviseerde korting binnen de VT altijd hoger dan de geadviseerde korting na aantonen SWP, en is de relatie tussen beide adviezen helder.

Let op: deze methode heeft geen betrekking op (ultra-)weesgeneesmiddelen, waarvoor het beantwoorden van de pakketvraag meer dan ~5 jaar vraagt of waar SWP op groepsniveau niet waarschijnlijk is (§3.2). Voor deze geneesmiddelen kan namelijk niet of nauwelijks een ICER

⁴⁹ Zorginstituut Nederland (2024). Beoordelingskader kosteneffectiviteit van zorg (zie [link](#)).

bepaald worden - en dus ook geen *evidence gap* - door de onzekerheid over de waarde op groepsniveau.

Deelnemers noemden als nadelen van deze methode dat het additioneel werk oplevert voor ZIN en de firma in de voorbereiding van een VT-traject. Bovendien zet het de deur open voor inhoudelijke discussies over zowel het model als de invulling daarvan, en geven deelnemers aan de evaluatie het risico van “schijnnaauwkeurigheid” aan. We bevelen daarom aan om zoveel mogelijk het bestaande kader van *value based pricing* aan te houden, en het feitelijke KE-model met een vaste methode in te vullen op basis van bekende informatie over het geneesmiddel, aangeleverd door de firma. ZIN kan hierbij gebruik maken van de *value of information analyses* voor het kwantificeren van de onzekerheid over of een interventie kosteneffectief is en of de kosten van onderzoek opwegen tegen de baten⁵⁰. Hierbij is het van belang dat de prijsbepaling ook aansluit bij de uitkomsten van het traject Maatschappelijk Aanvaardbare Uitgaven Geneesmiddelen (MAUG).

Het in een vroeg stadium doen van een kosteneffectiviteitsanalyse kan ook helpen bij eventuele prioritering, mocht het beschikbare VT-budget ontoereikend blijken. Een ontoereikend budget veroorzaakt een “wachtrij-effect”: wanneer meer middelen aanspraak willen maken op het budget in de VT dan er beschikbaar is in het gegeven jaar, verschuift de laatste aanmelding naar het jaar daarna. Dit kan bij een ontoereikend budget betekenen dat veelbelovende geneesmiddelen niet in de VT terechtkomen, of met vertraging. In de praktijk is dit overigens nog niet voorgekomen. Met meer zicht op voorlopige kosteneffectiviteit kan VWS overwegen om op verwachte gezondheidswinst te prioriteren, in plaats van het VT-budget op volgorde van aanmelding besteden.

Tijdens de evaluatie werd ook de *cost-plus pricing* genoemd als methode voor ZIN om een advies te geven over de maatschappelijk gewenste korting. *Cost-plus pricing* stelt een limiet aan de marge die we als samenleving betalen voor een geneesmiddel.⁵¹ Deelnemers aan de evaluatie verwachten echter dat deze methode erg moeilijk te operationaliseren is.

- Er bestaan meerdere modellen om *cost-plus* prijzen te bepalen. Deze modellen verschillen van elkaar, bijvoorbeeld wat betreft welke kosten wel of niet onder *cost-plus* vallen: R&D-kosten, kosten voor medicijnen die niet op de markt zijn gekomen, M&A-kosten, de kosten voor de opzet van de VT, et cetera. Er bestaat geen brede consensus over welke elementen wel of niet onderdeel zouden moeten zijn van een *cost-plus* prijs. De hoogte van de *cost-plus* prijs is hier uiteraard wel erg van afhankelijk.
- Deelnemers aan de evaluatie achten het onwaarschijnlijk dat firma's de benodigde data voor het model zelf aan zullen leveren. Het is tijdsintensief en bovendien zijn firma's niet happig op het delen van dit soort (concurrentiegevoelige) data. De vraag is of ZIN deze data zelf kan verzamelen, ook omdat er weinig betrouwbare bronnen beschikbaar zijn. Mocht dit zo zijn dan kost het veel tijd en bovendien erkennen firma's de gemaakte aannames in een dergelijk model waarschijnlijk niet, waardoor zij de uitkomsten van het model waarschijnlijk ook niet zullen erkennen, zelfs wanneer er wel overeenstemming over het model zelf is.

⁵⁰ Zorginstituut (2024). Onzekerheid en value of information analyses. (zie [link](#))

⁵¹ Overigens noemden deelnemers aan de evaluatie daarbij wel dat *cost-plus pricing* in theorie een prikkel kan geven aan firma's om juist niet efficiënter te gaan werken.

Sommige deelnemers aan de evaluatie twijfelen ook aan de haalbaarheid van een kortingsadvies op basis van de *evidence gap*. Zij geven aan dat er bij geneesmiddelen die wel voldoen aan SWP al discussie bestaat over de bruikbaarheid van KE-modellen. Zij vragen zich af of het mogelijk is om een KE-model te maken als er nog minder bewijs is dan bij een 'normale' beoordeling. Deze KE-modellen zouden kunnen leiden tot erg hoge kortingsadviezen. Mocht uit de verkenning blijken dat de *evidence gap* methode niet op proportionele wijze te operationaliseren is, adviseren wij om de huidige manier van onderhandelen te blijven handhaven zonder advies van ZIN. De prijs die VWS in dat geval betaalt, wordt vooral bepaald door het totale budget dat voor de VT beschikbaar is, gedeeld door het verwachte aantal VT-trajecten. Een groot nadeel hiervan is wel dat de betaalde prijs niet persé een relatie heeft tot de eigenschappen van het geneesmiddel, zoals bijvoorbeeld verwachte gezondheidswinst.

5.4 Ga uit van een gelijkblijvend kortingspercentage gedurende de looptijd van de VT

Meerdere deelnemers aan de evaluatie suggereerden dat de korting gedurende het VT-traject aangepast zou kunnen worden naarmate er meer duidelijkheid komt over de effectiviteit van het VT-middel (*pay for performance*). In ODAP varieert de vergoeding voor het ODAP-middel op basis van de respons van de individuele patiënt. Gedurende het ODAP-traject ontvangt de firma daarmee verschillende vergoedingen voor hetzelfde middel, afhankelijk van de effectiviteit. In DAP krijgt de firma gedurende de eerste vier maanden geen vergoeding. Na vier maanden bekijkt men of het DAP-middel voor de patiënt die het ontvangt effectief is. Bij een positieve individuele respons start de vergoeding. Bij de VT blijft de vergoeding per geneesmiddel gelijk gedurende de looptijd van het traject.

Deelnemers aan de evaluatie vanuit de overheid gaven echter aan dat zij niet positief staan tegenover een korting die varieert gedurende het maximaal ~5 jaar durende VT-traject:

- Het is onwenselijk om binnen de categorie 'SWP nog niet aangetoond', meerdere prijscategorieën te hanteren die op individuele effectiviteit gestoeld zijn. Individuele effectiviteit is op surrogaatuitkomsten gebaseerd en kan ook toeval zijn. Bovendien krijg je binnen een 'grijs gebied' meerdere 'tinten van grijs' wat voor onduidelijkheid zorgt.
- Het is niet altijd eenvoudig om te bepalen wanneer er sprake is van respons. Bovendien kan het vastleggen van data hierover aanzienlijke administratieve lasten opleveren.
- Door het kortingspercentage gedurende het traject te variëren worden de totale uitgaven moeilijker in te schatten, terwijl er een gelimiteerd budget is voor de VT. Overigens zien ook sommige firma's onzekerheid over de prijs gedurende het VT-traject als een nadeel.

Omdat deelnemers vanuit de overheid overwegend negatief tegen *pay-for-performance* gedurende de VT aankijken, adviseren we VWS om de korting op de lijstprijs⁵² gedurende de looptijd van het VT-traject gelijk te houden.

Deze aanbeveling is gericht op de nieuwe afbakening van de VT zoals voorgesteld in deze evaluatie: beantwoording van de pakketvraag binnen ~5 jaar. De aanbeveling heeft dus geen

⁵² Er kan wel (ook in de huidige procedure) sprake zijn van een olopende totale korting, wanneer er in de onderhandeling is afgesproken een *budget cap* in te stellen voor het gehele VT-traject.

betrekking op de alternatieve regeling voor (ultra-)weesgeneesmiddelen, waarvoor het beantwoorden van de pakketvraag meer dan ~5 jaar vraagt of waar SWP op groepsniveau niet waarschijnlijk is. Voor dit soort geneesmiddelen zou een bepaalde vorm van *pay-for-performance* juist wel raadzaam kunnen zijn. Zij kunnen immers zeer lang binnen de alternatieve regeling vallen, waardoor een gelijkblijvend kortingspercentage minder voor de hand ligt. ODAP hanteert bijvoorbeeld een dynamisch beprijzingsmodel⁵³.

⁵³ ODAP bepaalt op basis van individuele uitkomsten van patiënten of en welke vergoeding voor een geneesmiddel betaald wordt. Dit gaat in verschillende fases van effectiviteit met prijzen die hierbij de onzekerheid in effectiviteit weerspiegelen. Zie bijlage 2, Tabel 6 voor verdere toelichting.

Bijlage 1. Begrippenlijst

In het rapport gebruiken we verschillende begrippen die we in deze bijlage kort toelichten.

Tabel 1. In het evaluatierapport gebruiken we verschillende afkortingen en begrippen.

Begrip of afkorting	Betekenis
<i>Patient access programma's</i>	In Nederland bestaan verschillende <i>patient access</i> programma's, waarbinnen patiënten toegang krijgen tot een geneesmiddel dat nog niet geregistreerd is, of nog niet opgenomen is in het basispakket. Gedurende zo'n programma verstrekt de firma deze geneesmiddelen gratis aan de patiënt. Omdat informatie over deze programma's niet altijd openbaar beschikbaar is, publiceerde de minister van VWS een overzicht van dit type programma's in een recente kamerbrief, op basis van gesprekken met de CCMO, IGJ, FMS, VIG en hollandbio (zie link)
<i>Conditional</i>	Een geneesmiddel met een voorwaardelijke handelsvergunning afgegeven door EMA. Deze vergunningen verleent EMA bij duidelijke medische behoefte maar onvoldoende uitgebreide data voor een volledige handelsvergunning. Bij het verkrijgen van een dergelijke vergunning stelt EMA als voorwaarde dat de firma extra data verzamelt om een uiteindelijke volwaardige handelsvergunning te krijgen. (zie link)
<i>Cost plus pricing</i>	Prijsbepaling op basis van de ontwikkelings- en productiekosten van het geneesmiddel plus een winstmarge. De WHO definieert <i>cost plus pricing</i> als "de praktijk van het bepalen van de prijs van farmaceutische producten rekening houdend met een breed scala aan kosten, inclusief die in verband met onderzoek en ontwikkeling, productie, regelgevende processen en naleving, overheadkosten en operationele kosten, en winst." (zie link)
DAP	Drug Access Protocol, een initiatief van onder andere zorgverzekeraars om toegang te bieden aan geneesmiddelen voor kleine oncologische indicaties waar (nog) geen andere behandeling voor is. (zie link)
<i>Exceptional</i>	Een geneesmiddel waarbij EMA oordeelt dat het onmogelijk is om volledige data te verkrijgen ter onderbouwing van de effectiviteit van het geneesmiddel. Het niet verkrijgen van deze data kan bijvoorbeeld door het weinig voorkomen van de indicatie, maar ook omdat het onethisch is data te verzamelen. Deze vergunning wordt naar verwachting nooit omgezet naar een normale handelsvergunning. (zie link)
ICER	De ICER is de incrementele kosteneffectiviteitsratio, oftewel de verhouding tussen de verschillen in kosten en effecten van twee behandelingen uitgedrukt in kosten per QALY. Deze ICER vergelijkt ZIN met een vastgestelde referentiewaarde, een maximaal bedrag dat we als samenleving per extra QALY willen uitgeven. (zie link)
ODAP	Orphan Drug Access Protocol, een initiatief van onder andere zorgverzekeraars om toegang te bieden aan weesgeneesmiddelen. (zie link)
Sluis	Dure geneesmiddelen worden in Nederland voor toelating tot het basispakket in 'de sluis' gezet en hiermee tijdelijk buiten het basispakket gehouden. Dit geeft ZIN de mogelijkheid deze geneesmiddelen te beoordelen op onder andere (kosten-)effectiviteit, waarna BFAG met de firma kan onderhandelen over een prijs voor deze geneesmiddelen. Geneesmiddelen met een verwachte budgetimpact van meer dan €20 miljoen per jaar bij 1 of meer nieuwe indicaties ofwel de kosten van 1 indicatie per jaar van €10 miljoen, met meer dan €50.000 per patiënt worden in de sluis geplaatst. (zie link)

Begrip of afkorting	Betekenis
SWP	Stand van wetenschap en praktijk, een criterium voor opname in het basispakket. Aan de hand van dit criterium bekijken ZIN, zorgverzekeraars en zorgaanbieders of zorg in voldoende mate bewezen effectief is. Bij geneesmiddelen beoordeelt ZIN (zie link) of cieBAG (zie link) de SWP.
<i>Unmet Medical Need</i>	Onvervulde behandelbehoefte. De EMA definieert dit als een aandoening waarvoor geen bevredigende methode van diagnose, preventie of behandeling bestaat. ZIN bekijkt bij VT-aanmeldingen of hier nog steeds sprake van is, omdat er tussen de registratie bij EMA en aanmelding voor VT nieuwe behandelingen op de markt kunnen zijn gekomen. Daarnaast kunnen de beroepsroep en patiëntenvereniging voor VT onderbouwen of er sprake is van een <i>unmet medical need</i> voor bijvoorbeeld een subgroep van patiënten, zelfs wanneer dit niet door de EMA is genoemd bij dat geneesmiddel.
<i>Value based pricing</i>	Prijsbepaling op basis van de waarde van het (in deze context) geneesmiddel. ZIN bekijkt in de bepaling van de kosteneffectiviteit van geneesmiddelen naar het effect van de behandeling door deze uit te drukken in QALY's (<i>quality adjusted life years</i>), oftewel het aantal levensjaren van goede kwaliteit. Op basis van de toename in QALY's door de behandeling bepaalt ZIN de waarde van het geneesmiddel. De kosten per QALY zijn afhankelijk van de ziektelast van de ziekte, variërend tussen €20.000 en €80.000 euro. (zie link)
<i>Value of information analyses</i>	Een onzekerheidsanalyse die ZIN gebruikt bij (sommige) kosteneffectiviteitsanalyses. Het doel van de analyse is de mate van onzekerheid te kwantificeren, en ook de consequenties van deze onzekerheid te kwantificeren om deze te kunnen communiceren. (zie link)
Weesgeneesmiddel	De EMA definieert weesgeneesmiddelen op basis van de indicatie van het geneesmiddel, wanneer deze bij maximaal 5 op de 10.000 mensen voorkomt in de EU. (zie link)

Bijlage 2. Beantwoording oorspronkelijke onderzoeksvragen

In deze bijlage geven we weer hoe we in dit rapport de oorspronkelijke evaluatievragen van VWS beantwoorden. Per vraag geven we aan in welke paragraaf of paragrafen deze is beantwoord (Tabel 2). In deze bijlage hebben we daarnaast tabellen ingevoegd met gedetailleerde informatie over de VT-trajecten tussen 2020 en 2024 (Tabel 3) en een gedetailleerde vergelijking tussen de VT, ODAP en DAP (Tabel 4, Tabel 5, Tabel 6).

Tabel 2. In het hoofdrapport beantwoorden we de oorspronkelijke evaluatievragen in de verschillende paragrafen, aangegeven in de kolom 'Beantwoording'.

Nr.	Vraag	Beantwoording
A. Worden de doelstellingen van de VT behaald?		
1.	In welke mate heeft het onderzoek binnen de VT geleid tot data die geschikt zijn voor pakketbeoordeling van de stand van wetenschap en praktijk of aanpassing van richtlijnen i.h.k.v. doelmatige inzet?	§2.1, §2.5
2.	Indien beide of één van beide doelstellingen niet zijn behaald: waarom niet?	H2
3.	In welke mate is onderzoek in Nederland van toegevoegde waarde wanneer de benodigde data in internationale studies worden verzameld?	§2.1
4.	Welke overwegingen spelen mee bij het bepalen van een doeltreffende maximale termijn voor de VT, gegeven het type geneesmiddelen en de onzekerheid van het toekomstige behandelandschap? En hoe relateert dit aan de looptijd van de voorwaardelijke toelating van 7 en 14 jaar die nu gehanteerd wordt? Kunnen met deze looptijd relevante uitkomsten verwacht worden?	§3.2, §3.3
5.	In welke mate is VT een geschikt instrument voor geneesmiddelen waarbij het aantonen van de Stand van Wetenschap en Praktijk (SWP) op groepsniveau niet haalbaar lijkt binnen een redelijke termijn, en zo ja waarom en hoe? Zo nee, waarom niet?	§3.2, §3.3
6.	Beschrijving van de inhoudelijke/beleidsmatige voor- en nadelen van een verplicht gecombineerd VT-traject wanneer sprake is van twee geneesmiddelen met vergelijkbare populatie.	§2.3
B. Is het budget toereikend om deze doelstellingen te behalen?		
1.	Hoe zou de voorwaarde 'sterk verlaagde prijs' kunnen worden gekwantificeerd en wat is de impact hiervan op het benodigde budget voor de komende 5 jaar? Waarbij voor zover mogelijk rekening wordt gehouden met te verwachten toekomstige VT-trajecten.	H5
C. Zijn er andere ontwikkelingen die aanleiding geven tot aanpassingen van het beleid?		
1.	Zijn de afbakening (weesgeneesmiddel, <i>conditional</i> , <i>exceptional</i>) en de overige criteria voor de VT nog steeds passend (zie ook uitkomsten evaluatie van ZIN), en zo nee, waarom niet en hoe zouden deze dan moeten worden aangepast en met welke onderbouwing?	H3
2.	Zijn er (groepen) geneesmiddelen (in de afgelopen vijf jaar geweest) die niet aan de huidige VT-criteria voldoen, maar waar wel behoefte is aan een vorm van beschikbaarheid (in combinatie met onderzoek), en zo ja waarom (b.v.	§3.1

Nr.	Vraag	Beantwoording
	omdat de firma geen incentive/mogelijkheid heeft hier onderzoek naar te doen? Zou de VT hierop moeten worden aangepast en zo ja hoe of zijn er andere, bestaande (of in ontwikkeling zijnde) routes meer gepast en zo ja waarom?	
3.	Wat zijn de overwegingen van firma's om wel/niet over te gaan tot een VT?	H2, §4.1
N.	Nevenvragen	
1.	Hoe kan worden omgegaan met een VT-aanvraag voor een (sub)groep waarvoor beantwoording van de pakketvraag naar effectiviteit minder/niet relevant lijkt (b.v. omdat het gaat om een groep patiënten die in de toekomst niet meer zal bestaan vanwege vroege diagnose d.m.v. de hiehprik)?	§3.3
2.	Hoe verhoudt het VT-beleid zich tot vergelijkbare initiatieven in het veld (zoals de (O)DAP en de DRUP)?	§4.2, Tabel 4, Tabel 5, Tabel 6
3.	Welke overwegingen spelen bij de bereidheid van firma's bij het overeenkomen van een financieel arrangement?	H5
4.	Beschrijving van voor- en nadelen van financiering door VWS van (uitvoering van het onderzoek door) beroepsgroepen/patiëntenverenigingen.	§4.1.4

Tabel 3. Vier middelen zijn sinds de start van de VT ingestroomd in VT. Drie middelen doorlopen nog het proces van het opzetten van de VT. 1. Larotrectinib en entrectinib doorliepen een gecombineerd VT-traject. Bronnen: Pakketadviezen ZIN, voortgangsrapportages VT, evaluaties procedure VT.

Geneesmiddel	Indicatie	Registratie	Traject tot VT	Onderzoek VT	Afloop VT
Ataluren (Translarna)	Patiënten met Duchenne als gevolg van nonsense-mutatie in dystrofine gen (nmDMD), ambulante patiënten 9,5 jaar en ouder.	Weesgeneesmiddel, <i>conditional</i> (31-07-2014), ingediend via GVS	<ul style="list-style-type: none"> 2,5 jaar na negatief advies ZIN (28-11-2017) dossier VT ingediend halverwege 2020. Fase 1: ~5 mnd. Fase 2: ~10 mnd. 	<ul style="list-style-type: none"> 15 patiënten behandeld, waarvan 2 patiënten stopten met behandeling. Schatting was 21 patiënten binnen VT-traject. 	<ul style="list-style-type: none"> In 2024 besloot EMA definitief de marktautorisatie van ataluren niet te vernieuwen, op basis van internationale onderzoeken. In april 2025 adviseerde ZIN de minister om het traject van ataluren te beëindigen. Dit advies heeft de minister overgenomen
rPTH 1-84 (Natpar)	Patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie.	Weesgeneesmiddel, <i>conditional</i> (24-04-2017), ingediend via GVS	<ul style="list-style-type: none"> Vroegtijdige indiening eind 2020. Fase 1: ~3 mnd. Fase 2: ~10mnd. 	<ul style="list-style-type: none"> 20 patiënten behandeld, na niet in aanmerking komen voor hoofdonderzoek. Schatting was 100 patiënten. 	<ul style="list-style-type: none"> Vroegtijdige beëindiging traject en onderzoek door het van de markt halen van rPTH 1-84 vanwege productieproblemen.
Entrectinib (Rozlytrek) ¹	Volwassen en kinderen van 12 jaar en ouder met solide tumoren die een neurotrofe tyrosine receptor kinase (NTRK)-genfusie vertonen.	<i>Conditional</i> (31-07-2020), ingediend via de sluis	<ul style="list-style-type: none"> Vroegtijdige indiening begin 2021. Fase 1: ~1 mnd. Fase 2: ~5 mnd. 	<ul style="list-style-type: none"> 1 patiënt behandeld. Verschillende patiënten <i>off-label</i> behandeld. Schatting te behandelen patiënten was hoger. Niet behalen schatting door niet verzekerd zijn 	<ul style="list-style-type: none"> Beëindiging traject na publicatie en toepassing van de module beoordeling SWP tumoragnostische middelen van ZIN. Toegelaten tot basispakket vanaf 01-09-2023, op

Geneesmiddel	Indicatie	Registratie	Traject tot VT	Onderzoek VT	Afloop VT
				benodigde moleculaire testen.	basis van internationale data.
Larotrectinib (Vitrakvi) ¹	Volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een neurotrofe tyrosine receptor kinase (NTRK)-genfusie vertonen.	<i>Conditional</i> (19-09-2019), ingediend via de sluis	<ul style="list-style-type: none"> • Na negatief advies ZIN, dossier VT ingediend begin 2021. • Fase 1: ~1 mnd. • Fase 2: ~5 mnd. 	<ul style="list-style-type: none"> • 15 patiënten behandeld. • Schatting te behandelen patiënten was hoger. Niet behalen schatting door niet verzekerd zijn benodigde moleculaire testen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Beëindiging traject na publicatie en toepassing van de module beoordeling SWP tumoragnostische middelen van ZIN. • Toegelaten tot basispakket vanaf 01-09-2023, op basis van internationale data.
<i>Door ZIN aangewezen potentiële VT-kandidaten</i>					
Atidarsagene autotemcel (Libmeldy)	Patiënten met metachromatische leukodystrofie (MLD), vroegsymptomatisch.	Weesgeneesmiddel (17-12-2020), ingediend via de sluis	<ul style="list-style-type: none"> • Na negatief advies ZIN (27-09-2022), dossier VT ingediend begin 2023. • Fase 1: ~3 mnd. • Fase 2: >15mnd (nog niet afgerond). 		
Teduglutide (Revestive)	Patiënten met kortedarmsyndroom (subcriteria afhankelijk van leeftijd).	Weesgeneesmiddel (30-08-2012), ingediend via GVS	<ul style="list-style-type: none"> • Na negatief advies ZIN (31-07-2018), dossier VT ingediend 	<ul style="list-style-type: none"> • Per 1 april 2025 is het middel vergoed binnen de VT en is het onderzoek gestart. 	

Geneesmiddel	Indicatie	Registratie	Traject tot VT	Onderzoek VT	Afloop VT
			<p>halverwege 2023.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fase 1: ~3mnd. • Fase 2: ~15mnd. 		
Risdiplam (Evrysdi)	Patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA), ouder dan 25 jaar.	Weesgeneesmiddel (26-03-2021), ingediend via de sluis	<ul style="list-style-type: none"> • Na negatief advies ZIN over een deel van de ingediende indicatie (15-07-2022). • Door verzoek aansluiten bij bestaand traject alternatief proces. 		In 2025 meldde ZIN dat het toevoegen van risdiplam aan het traject van nusinersen niet succesvol is gebleken. ZIN verkent nog de mogelijkheden met de firma voor een losstaand VT-traject voor alleen risdiplam (zie link).

Tabel 4. De VT, ODAP en DAP interpreteren criteria van toelating op verschillende manieren. 1. We benoemen hier nogmaals SWP expliciet op groepsniveau, om het verschil aan te geven met effectiviteit gebaseerd op individuele uitkomsten. Bronnen: Zorginstituut (2023) Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals, NVMO (n.d.). Drug Access Protocol, Amsterdam UMC (n.d.) Orphan Drug Access Protocol, interviews evaluatie voorwaardelijke toelating.

Criteria toelating	VT	ODAP	DAP (tegen vergoeding)
Registratie	EMA-registratie	EMA-registratie. Verkenning kan eerder starten via de commissie Wees met behulp van het PIG formulier.	Positieve CHMP mening of formele EMA-registratie. Zonder vergoeding is ook FDA registratie én geïnitieerd registratieproces EMA voldoende.
SWP	Geen SWP op groepsniveau ¹ vastgesteld	Geen SWP op groepsniveau ¹ vast te stellen door cieBAG	Geen SWP op groepsniveau ¹ vast te stellen door cieBAG
Afbakening	Weesgeneesmiddelen, <i>conditionals</i> en/of <i>exceptionals</i>	Niet oncologische weesgeneesmiddelen	Geneesmiddelen voor zeldzame oncologische aandoeningen
UMN	<i>Unmet medical need</i> volgens definitie EMA en/of uit beoordeling van ZIN	<i>Unmet need</i> , gedefinieerd als een nieuwe behandeling met een verwachte grote effectiviteit waarvoor geen alternatieven zijn, beoordeeld door commissie Wees	<i>Unmet medical need</i> , naar beoordeling van de commissie DAP
Veelbelovendheid	Uitgedrukt in meetekenen patiënten en behandelaren	Ingeschat commissie Wees	Beoordeeld met behulp van de PASKWIL criteria, akkoord van cieBAG en cieDAP nodig
Sluisgeneesmiddelen	Toelaatbaar	Niet toelaatbaar	Niet toelaatbaar tegen vergoeding. Zonder vergoeding mag een firma ook voor sluis-geneesmiddelen data verzamelen via DAP.
Intramurale geneesmiddelen	Toelaatbaar	Toelaatbaar	Toelaatbaar
Extramurale geneesmiddelen	Toelaatbaar	Niet toelaatbaar	Niet toelaatbaar

Tabel 5. De VT, ODAP en DAP voeren de procedures op verschillende manieren uit. Bronnen: Zorginstituut (2023) Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals, NVMO (n.d.). Drug Access Protocol, Amsterdam UMC (n.d.) Orphan Drug Access Protocol, interviews evaluatie voorwaardelijke toelating.

Elementen uitvoering	VT	ODAP	DAP
Trekker / initiator	Firma, soms na aansporen vanuit ZIN (alleen bij pakketbeoordeling door	Commissie Wees in samenwerking met ZN en in afstemming met de firma, nadat het middel is	Firma kan middel dat in aanmerking komt aanmelden bij commissie DAP en maakt

Elementen uitvoering	VT	ODAP	DAP
	ZIN), in samenwerking met behandelaren, patiëntenvereniging en onderzoeksinstelling.	aanbevolen door diezelfde commissie. In de commissie Wees zijn patiënten vertegenwoordigd.	vervolgens afspraken over dataverzameling met ZN en DRUP datamanagement.
Opsteller (studie-)protocol	Firma stelt protocol op als onderdeel van VT-dossier. Bij convenant rondom dit protocol zijn behandelaren, een onafhankelijke onderzoeksinstelling en patiëntenvereniging betrokken.	Expertisecentrum, in overleg met beroepsgroep en zorgverzekeraars. Voorgelegd aan WV en patiëntenvereniging. In later stadium besproken met firma.	Eén standaard protocol dat is opgesteld door de beroepsgroep. Firma maakt afspraken over dataverzameling tijdens DAP met DRUP datamanagement. DRUP datamanagement maakt vervolgens afspraken met deelnemende centra.
Type onderzoek	Effectiviteit, start- en stopcriteria, subgroepen. Dataverzameling in een studie en/of via register.	Effectiviteit, start- en stopcriteria, subgroepen. Dataverzameling sluit aan bij een (bestaand) onafhankelijk register, bij voorkeur internationaal.	Effectiviteit, start- en stopcriteria, subgroepen en mogelijk doseringsschema's na bewijs effectiviteit. Geen officiële studie (en dus geen gebruikelijke studievergoedingen).
Verloop onderzoek	Volgens vooraf opgesteld studieprotocol en convenant. Inclusie onder begeleiding van een indicatiecommissie. Jaarlijkse monitoring van de voortgang met de klankbordgroep.	Werkgroep, bestaande uit behandelaren van het expertisecentrum, zorgverzekeraars en medicijn voor de maatschappij coördineren en komen eens per 1-2 weken bijeen. Driemaandelijks bespreekt een stuurgroep de voortgang. Expertisecentrum rapporteert jaarlijks aan ODAP stuurgroep en firma over voortgang, nog te volgen traject en milestones.	DRUP data management maakt afspraken met participerende centra, en update commissie DAP over de lopende DAP-programma's. Protocol " <i>Drug Access: a national study to facilitate patient access to novel anti-cancer drugs awaiting regulatory approval or reimbursement</i> " en SPC firma worden aangehouden.
Duur onderzoek	Maximaal 7 tot maximaal 14 jaar	Afhankelijk van benodigde duur voor het onderzoek, met een maximum van 5 jaar	3 jaar, waarvan 2 jaar inclusieperiode en het laatste jaar als follow-up
Afronding onderzoek	6 maanden voor einde VT voert ZIN een eindbeoordeling uit met de verzamelde data	Expertisecentrum rapporteert aan de stuurgroep en firma een advies betreffende gepast gebruik (kosten)effectiviteit en budgetimpact. CieBAG voert pakkettoelating uit.	Beoordeling van de verzamelde data tijdens DAP door cieBAG en/of ZIN.

Elementen uitvoering	VT	ODAP	DAP
Definitieve pakkettoelating	Na vaststellen SWP op groepsniveau door ZIN	Na vaststellen SWP op groepsniveau door cieBAG in samenwerking met ZIN	Na vaststellen SWP op groepsniveau door cieBAG
Uitstroom bij negatieve beoordeling	VT eindigt en het geneesmiddel krijgt geen toegang tot het pakket en daarmee ook geen toegang tot patiënten.	Bij een negatieve beoordeling zal per casus bekeken worden hoe hiermee om te gaan, bijvoorbeeld via een <i>patient access</i> programma. In principe is er binnen dit type programma's geen sprake meer van vergoeding.	Commissie DAP beslist over voortzetting of beëindiging van studiedeelname bij een negatieve beoordeling. Niet voldoen aan geldende PASKWIL criteria kan leiden tot een <i>patient access</i> programma binnen DAP, waarbij geen aanspraak gemaakt kan worden op vergoeding en dataregistratie niet verplicht is.

Tabel 6. De VT, ODAP en DAP verschillen rondom financiële aspecten van de procedures. Bronnen: Zorginstituut (2023) Procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals, NVMO (n.d.). Drug Access Protocol, Amsterdam UMC (n.d.) Orphan Drug Access Protocol, interviews evaluatie voorwaardelijke toelating.

Financiële aspecten	VT	ODAP	DAP
Aanspraak	Elke patiënt met indicatie, mits deze deelneemt aan studie	Elke patiënt met indicatie, mits deze voldoet aan criteria voor inclusie	Elke patiënt met indicatie, mits deze deelneemt aan studie
Vergoeding tijdens onderzoek	Voor elke patiënt/toediening via arrangement	Afhankelijk van de fase en vaststelling van een effect in die fase via Clean Team-afspraken (bijv. vroeg (surrogaat)-eindpunt en daarna in-person aparte prijzen): Fase 1: evaluatieperiode effectiviteit gebaseerd op individuele uitkomsten Fase 2: geïndividualiseerde vergoeding voor patiënten waarbij effectiviteit is vastgesteld, vergoeding moet recht doen aan onzekerheid Fase 3: vergoeding op groepsniveau na uitvoeren eindanalyse en beoordeling van SWP	Na vier maanden wanneer respons is aangetoond op basis van geldende beoordelingscriteria, is sprake van vergoeding via Clean Team-afspraken
Prijsbepaling geneesmiddel	Sterk verlaagde prijs	Afhankelijk van fase in onderzoek, bij start	

Financiële aspecten	VT	ODAP	DAP
		gesteund door vastgesteld prijskader, evt. met <i>cost based plus</i> benadering	
Betaler onderzoek	Firma	ZN financiert de pilotfase van ODAP	Firma, €5.000 per patiënt voor dataverzameling / infrastructuur
Betaling geneesmiddel	Gefinancierd vanuit premiegelden, opgenomen als apart budget op VWS begroting	Gefinancierd vanuit Zvw-geld	Gefinancierd vanuit Zvw-geld

Bijlage 3. Achtergrondinformatie

De VT is in oktober 2019 opgesteld door ZIN en geïntroduceerd door VWS als instrument waarmee patiënten toegang kunnen krijgen tot veelbelovende geneesmiddelen waarbij nog geen SWP is vast te stellen. In deze bijlage lichten we ter achtergrond van de beleidsmatige evaluatie de procedure VT op enkele onderdelen toe. De informatie over de procedure komt uit de procedureomschrijving van ZIN (zie [link](#)).

Afbakening en selectie VT-kandidaten

De VT-procedure kent drie fases voorafgaand aan de start van de VT:

- Fase 0: moment van indiening.
 - Vroegtijdig: na een wetenschappelijk advies, een vooroverleg en/of negatieve duiding door zorgverzekeraars vanwege onvoldoende bewijs.
 - Indiening na een negatief advies / duiding van ZIN vanwege onvoldoende bewijs.
- Fase 1: Selectie interventies. De firma dient een dossier in, dat ZIN met consultatie van de WAR-CG toetst. ZIN adviseert de minister over potentiële VT-kandidaten.
- Fase 2: Prijsarrangement en uitwerken voorwaarden. Bij bereiken prijsarrangement en een uitgewerkt en ondertekend convenant beslist de minister definitief over een VT-kandidaat.

De huidige VT kent vijf selectiecriteria, waarvan de eerste een afbakeningscriteria betreft:

- 1 Het geneesmiddel is geregistreerd door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) met de status van weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* voor de betreffende indicatie op basis waarvan om voorwaardelijke toelating wordt verzocht.
- 2 Er is sprake van een *unmet medical need* (onvervulde behandelbehoefte) volgens de geldende definitie van de EMA.
- 3 De hoofddiener van het dossier is de registratiehouder. Beroepsverenigingen, patiëntverenigingen en een (onafhankelijk) onderzoeksinstituut zijn mede-indieners.
- 4 Het moet aannemelijk zijn dat de pakketvraag beantwoord kan worden aan het einde van de onderzoeksperiode op basis van de verzamelde gegevens.
- 5 Het volledige traject van onderzoek tot en met de (hernieuwde) geneesmiddelenbeoordeling door ZIN is binnen de looptijd van voorwaardelijke toelating te voltooien. Deze periode is maximaal 7 of 14 jaar. De registratiehouder moet bij het indienen van het dossier de duur van het traject vastleggen.

Een dossier ingediend door een firma voor deelname aan VT moet aan bovenstaande criteria voldoen om in aanmerking te komen voor VT. ZIN adviseert tijdens een verkennend gesprek met de firma wat de meest logische of pragmatische route is voor een firma. Dit advies komt bij het ontbreken van inzicht in de *evidence gap* neer op het doorlopen van een reguliere beoordeling voorafgaand aan een VT-traject.

Onderzoeksvoorstel

Het dossier dat de firma indient bevat een onderzoeksvoorstel dat aan een aantal eisen moet voldoen. Hierbij moet de firma er bijvoorbeeld rekening mee houden dat er aan het einde van het VT-traject een budgetimpactanalyse en farmaco-economische analyse aangeleverd moet worden. De beroepsgroep is bij dit onderzoeksvoorstel primair verantwoordelijk om de gewenste uitkomstmaten en afspraken over gepast gebruik bij de firma aan te leveren.

ZIN bekijkt verschillende onderzoeksmethoden, afhankelijk van het geneesmiddel en de (grootte van) de indicatie. Ongeblindeerd onderzoek, aansluiten bij (bestaande) registers en/of getrapte studies zijn mogelijk binnen VT. Ook benut ZIN internationaal onderzoek voor VT-geneesmiddelen, met een nevenonderzoek binnen VT om patiënten gedurende de gehele VT-periode te kunnen behandelen. Uiteindelijk heeft het onderzoek altijd tot doel naar het beantwoorden van de pakketvraag. Ook vraagt ZIN om altijd in het onderzoeksvoorstel mee te nemen hoe de firma meer inzicht krijgt in gepast gebruik van het geneesmiddel.

Voorafgaand aan het indienen van het onderzoeksvoorstel kunnen betrokken partijen het voorstel met ZIN bespreken. ZIN legt het uiteindelijke ingediende dossier voor aan de wetenschappelijke adviesraad – commissie geneesmiddelen (WAR-CG). ZIN stelt bij positieve uitkomst van de bespreking een advies op voor de minister over de potentiële VT-kandidaat.

Prijsarrangement en convenant

Na het advies van ZIN aan de minister onderhandelt BFAG met de firma over een prijs voor het geneesmiddel gedurende VT. Parallel hieraan werken de firma, beroepsgroep en patiëntenorganisaties de voorwaarden binnen VT uit in een convenant. Dit convenant bevat ten minste:

- De belangrijkste punten uit het onderzoeksvoorstel. Bij lange trajecten neemt de firma hierin ook de intermediaire uitkomstmaten mee.
- De afspraken dat:
 - Publicaties die uit het project voortkomen dienen direct en vrij toegankelijk te zijn via *open access*.
 - Databestanden die uit het project voortkomen voldoen aan de principes van FAIR data.
- Afspraken over patiëntenvoorlichting, waarbij patiënten worden geïnformeerd dat de behandeling met het betreffende geneesmiddel een tijdelijke vergoeding in onderzoeksverband betreft, met brede patiënttoegang tijdens het onderzoek.
- De exit-strategie.
- Het de-implementatieplan.
- De toezegging dat bij een eventuele toekomstige VT-aanvraag voor het concurrerend middel, partijen samen zoeken naar een oplossing die het beste is voor de patiënt. In sommige gevallen kan dit betekenen dat twee concurrerende middelen gezamenlijk een VT-traject doorlopen.
- Bijlagen: het onderzoeksvoorstel en het verslag van de bijeenkomst bij ZIN over de voor het betreffende geneesmiddel relevante aspecten.

Procedure tijdens VT

Binnen een VT-traject voert de firma het onderzoek uit zoals voorgesteld in het onderzoeksvoorstel. Om betrokkenen te informeren over de voortgang organiseert de firma een jaarlijkse bijeenkomst voor de klankbordgroep. De klankbordgroep bestaat uit een vertegenwoordiging van elke partij betrokken bij het convenant. ZIN is een waarnemer bij deze bijeenkomsten. Voorafgaand aan dit overleg bieden de onderzoekers een voortgangsrapportage aan ZIN aan, met in ieder geval informatie over:

- Naleving van de afspraken in het convenant.
- Aantal deelnemende centra.
- Betrokkenheid initieel betrokken partijen.
- Verloop inclusie van het onderzoek, inclusief aantal geïncludeerde patiënten per centrum.
- Consensus binnen beroepsgroep over bestudeerde uitkomstmaten.
- Vulling registers met data uit het (secundaire) onderzoek in VT.
- Volledigheid dataregistratie.
- Eventuele protocolwijzigingen.

In de bijeenkomsten evalueren de aanwezigen:

- Relevante (inter)nationale ontwikkelingen over de effectiviteit van het voorwaardelijk toegelaten geneesmiddel.
- Is er een alternatieve behandeling beschikbaar gekomen die voldoet aan SWP? Met andere woorden, is er nog steeds sprake van een onvervulde behandelbehoefte?
- Is aanpassing van de start- en stopcriteria nodig op basis van wetenschappelijke literatuur en gegevens uit het register?

Op basis van de voortgang adviseert ZIN de minister over het al dan niet voortzetten van het VT-traject. Bij langdurige VT-trajecten is er daarnaast een tussentijdse go/no go-beoordeling waar ZIN op basis van vooraf vastgelegde afspraken over de intermediaire uitkomstmaten adviseert over het voortzetten van het traject.

Uiterlijk zes maanden voor het einde van de afgesproken VT-periode dient de firma een dossier in voor pakketbeoordeling bij ZIN. Dit dossier kan de firma ook vroegtijdig indienen,

Bijlage 4. Aanpak evaluatie

Deze evaluatie is uitgevoerd door adviesbureau SiRM (*Strategies in Regulated Markets*) in opdracht van VWS. Inzichten uit kwalitatief deskresearch, interviews en drie verdiepingssessies vormen de basis van deze evaluatie.

Kwalitatief deskresearch

Voor de deskresearch van dit onderzoek analyseerden we verschillende bronnen. We bestudeerden Kamerbrieven over (toelichting bij) de VT-procedure, pakketbeoordelingen en adviezen van ZIN van VT-middelen, de voortgangsrapportages van de VT en de twee eerder door ZIN uitgevoerde evaluaties van de VT. De verwijzingen naar de documenten die we gebruikten staan opgenomen in de voetnoten van de hoofdtekst van het rapport.

Interviews

We voerden in totaal 24 interviews met verschillende partijen (Tabel 7). Deze interviews voerden we semigestructureerd met gebruik van een interviewleidraad.

Tabel 7. We voerden in de eerste fase van de evaluatie interviews met verschillende overheids- en veldpartijen.

Categorie	Organisatie
Branche- en beroepsverenigingen en andere veldpartijen	Federatie Medisch Specialisten (FMS)
	Hollandbio
	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
	Zorgverzekeraars Nederland, cieBAG
Farmaceutische firma's	AstraZeneca
	Bayer
	Biogen
	Gilead
	Roche
	Sanofi
	Takeda
Maatschappelijke organisaties	Medicijn voor de Maatschappij
	Nederlands Kanker Instituut (NKI)
	TreatMeds
	Zorgevaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG)
Overheidspartijen	VWS – Buro Financiële Arrangementen Geneesmiddelen (BFAG)
	VWS – directie Geneesmiddelen en Medische Technologie (GMT)
	VWS – directie Zorgverzekeringen (Z)

Categorie	Organisatie
	ZIN – medewerkers VT
	ZIN – ronde tafel weesgeneesmiddelen
Patiëntenorganisaties	Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
	Spierziekten Nederland
	Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen (VSOP)

Aanleiding en vraag aan SiRM

- Geneesmiddelen met de EMA-status weesgeneesmiddel, *conditional* of *exceptional* kunnen sinds oktober 2019, onder voorwaarden tijdelijk worden toegelaten tot het basispakket.
- VWS heeft SiRM gevraagd een beleidsevaluatie uit te voeren van de regeling voorwaardelijke toelating (VT) en daarbij te beantwoorden of:
 - De doelstellingen van het beleid voor de VT zijn behaald.
 - Het budget toereikend is om deze doelstellingen te behalen.
 - Er ontwikkelingen zijn die aanleiding geven tot aanpassing van het beleid.
 Zie bijbehorende subvragen in de bijlage van deze leidraad.
- VWS vraagt SiRM hiervoor het evaluatierapport en een intern rapport voor de directie GMT op te leveren uiterlijk eind juni 2025.

We gaan tijdens het interview graag in op de volgende hoofdonderwerpen. De eerste twee komen grofweg overeen met de twee doelen van het instrument VT:

Verder onderzoek naar effectiviteit en doelmatige inzet

Het onderzoek dat binnen de VT uitgevoerd wordt levert tijdige en nuttige informatie op voor pakketbeoordeling SWP en/of aanpassing van richtlijnen i.h.k.v. doelmatige inzet.

Tijdelijke toegang voor patiënten

Veelbelovende geneesmiddelen (GM) met onvoldoende bewijs - waarvoor geen andere geschikte instroomroute bestaat - komen beschikbaar voor patiënten via VT.

Invulling van de VT-regeling

Doel van dit interview

- Op de volgende pagina's vindt u vragen en onderwerpen waar we tijdens het interview graag bij stilstaan (zie ook rechts).
- Voor de volledigheid bevat deze leidraad alle onderzoeksvragen. We gaan tijdens het interview graag in op de thema's waar u met name kennis en/of opvattingen over heeft.
- Het interview is vertrouwelijk. We aggregeren de inzichten en verwerken deze op een niet-herleidbare manier.

Figuur 1. We voerden de interviews semigestructureerd aan de hand van een interviewleidraad (1/3).

Verder onderzoek naar effectiviteit en doelmatige inzet

Mogelijke subonderdelen Hoofd-vragen	Levert onderzoek in Nederland (voldoende) toegevoegde waarde?	Is de maximale looptijd van de VT passend?
	<ul style="list-style-type: none"> Data die geschikt zijn voor pakketbeoordeling van de stand van wetenschap en praktijk of aanpassing van richtlijnen i.h.k.v. doelmatige inzet. Toegevoegde waarde van Nederlandse data als benodigde data in internationale studies worden verzameld. 	<ul style="list-style-type: none"> Geneesmiddelen waarbij aantonen van SWP op groepsniveau niet haalbaar lijkt binnen een redelijke termijn. Doeltreffende maximale termijn gegeven type geneesmiddelen en onzekerheid van het toekomstige behandellandschap.

Invulling van de VT-regeling

Zijn de GM waarvoor VT verkend/doorlopen wordt relevant (voor de toekomst)?	Worden mensen en middelen per VT-GM zo effectief mogelijk ingezet?
Denk bijvoorbeeld aan: <ul style="list-style-type: none"> VT-aanvragen voor een (sub)groep waarvoor beantwoording van de pakketvraag naar effectiviteit minder/niet relevant lijkt. 	Denk bijvoorbeeld aan: <ul style="list-style-type: none"> Verplicht gecombineerd VT-traject wanneer sprake is van twee geneesmiddelen met vergelijkbare populatie.

Figuur 2. We voerden de interviews semigestructureerd aan de hand van een interviewleidraad (2/3).

Tijdelijke toegang voor patiënten			
Hoofd-vragen	Passen alle GM waarvoor tijdelijke toegang gewenst is - en geen ander geschikt instrument voor handen - binnen VT-criteria?	Maken GM die binnen de VT-criteria vallen er gebruik van?	Krijgen in een VT-traject alle betreffende patiënten toegang?
Toelichting en mogelijke subonderdelen	<p>De VT heeft afbakeningscriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EMA registratie als weesgeneesmiddel, <i>conditional of exceptional</i>. • Een <i>unmet medical need</i>. • Registratiehouder als hoofdindiener. Beroeps- en patiëntverenigingen en onderzoeksinstituut mede-indieners. • Duur van VT traject van max 7 tot 14 jaar. 	<p>GM binnen VT-criteria komen mogelijk niet terecht in de VT doordat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fabrikanten niet starten met VT-traject² of deze niet afmaken vanwege twijfels of bezwaren m.b.t.: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Financiële afspraken, waaronder hoogte en voorspelbaarheid van 'sterk verlaagde prijs' en (onbedoelde) transparantie financiële afspraken. ◦ Onderdelen convenant: onderzoeksplan en uitkomstmaten, duur van VT, nevenonderzoek, monitoring en rapportage, wijze herbeoordeling, publicatie onderzoeksresultaten. ◦ Bereidwilligheid beroepsgroep en/of patiëntenverenigingen. ◦ Meer geschikt alternatief instrument, bijv. DAP, ODAP. ◦ Andere overwegingen waarom fabrikanten niet kiezen voor VT. • Fabrikanten niet bekend zijn met de VT. • Het VT-budget mogelijkerwijs (nog) onvoldoende toereikend is, door groter aantal middelen die binnen VT vallen, of door hogere kosten per VT-middel. 	<p>Eerder kregen niet alle patiënten toegang tot GM in een VT-traject doordat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische testen voor de VT-indicatie niet altijd toegankelijk waren. • Het VT-middel niet de gehele periode leverbaar was. <p>Vooruitkijkend zijn er mogelijk andere redenen waarom niet alle betreffende patiënten toegang krijgen.</p>

Figuur 3. We voerden de interviews semigestructureerd aan de hand van een interviewleidraad (3/3).

Verdiepings sessies

Uit de interviews en deskresearch kwamen drie onderwerpen die we in verdiepingssessies met de deelnemers verder uitwerkten (Tabel 8). Bij elk van deze sessies was in ieder geval een medewerker van ZIN en GMT aanwezig. Per sessie stonden een aantal vragen centraal:

- 6 Afbakening van de VT:
 - a In hoeverre zijn de huidige criteria (nog) passend?
 - b Zijn er casussen waar behoefte is aan het beschikbaar maken ervan in combinatie met aanvullend onderzoek?
 - c Welke andere instrumenten zijn er eventueel al die deze behoefte kunnen vervullen?
 - d Op welke manier zouden de VT-criteria aangepast kunnen worden om de casussen waarvoor geen andere passende instrumenten zijn in te passen in de VT?
- 7 Verhouding VT tot veldinitiatieven als DAP en ODAP:
 - a Hoe verhouden de initiatieven DAP, ODAP (en DRUP) zich tot de VT?
 - b Wat zijn de sterke en minder sterke punten van deze instrumenten?
 - c In hoeverre is het mogelijk om de sterke punten van de DAP en ODAP ook in de VT te verwerken?
 - d Is het mogelijk de verschillende instrumenten (meer) samen te brengen?
- 8 Concretisering voorwaarde “sterk verlaagde prijs”
 - a Hoe kan VWS de voorwaarde “sterk verlaagde prijs” (verder) vormgeven?
 - b Wat zijn de voor- en nadelen van een concretisering van de “sterk verlaagde prijs”?
 - c In hoeverre is deze concretisering uitvoerbaar?

Tabel 8. We organiseerden in de tweede fase van de evaluatie drie verdiepingssessies met aanwezigen uit verschillende overheids- en veldpartijen.

Verdiepingssessie	Organisatie
1. Afbakening van de VT	FMS
	Hollandbio
	VIG

Verdiepingsessie	Organisatie
	VWS – directie GMT VWS – directie Z Spierziekten Nederland ZIN – medewerker VT ZIN – beleidsmedewerker ZN
2. Verhouding VT tot veldinitiatieven als DAP en ODAP	Medicijn voor de Maatschappij VSOP VWS – directie GMT VWS – directie Z ZIN – medewerker VT Zorgverzekeraar, betrokken bij DAP Zorgverzekeraars Nederland – cieBAG
3. Concretisering voorwaarde “sterk verlaagde prijs”	BFAG Hollandbio VIG VWS – directie GMT ZIN – oud-medewerker VT, huidige functie plaatsvervangend secretaris WAR-CG ZIN – beleidsmedewerker