



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S GRAVENHAGE

2021005651

Zorginstituut Nederland
Team Ontwikkeling,
Wetenschap en Internationale
zaken (OWIZ)

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

T M +31 (0)6 12 03 80 17

Datum 30 april 2021
Betreft Stand van zaken Toekomstbestendig Pakketbeheer geneesmiddelen

Onze referentie
2021005651

Geachte mevrouw Van Ark,

Met deze brief willen wij u op uw verzoek informeren over de stand van zaken met betrekking tot onze activiteiten om onze pakketbeheertaak, gericht op het samenstellen van het pakket van goede verzekerde zorg, toekomstbestendig in te kunnen vullen.

De zorg ontwikkelt zich, net als de maatschappelijke context van de zorg. Daardoor zien wij regelmatig nieuwe vraagstukken ten aanzien van het pakketbeheer. Eind vorig jaar hebben het Zorginstituut en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) in een gezamenlijk advies over Passende Zorg geformuleerd wat wij belangrijk vinden voor de verzekerde zorg.¹ Met name de voorwaarde dat zorg waarde gedreven moet zijn en dat deze doelmatig moet worden ingezet, is daarbij van belang voor pakketbeheer. Voor toekomstbestendig pakketbeheer is een continue (door)ontwikkeling nodig van onze beoordelingssystematiek. In deze brief richten we ons specifiek op drie cruciale ontwikkelingen voor innovatieve geneesmiddelen.

- *Omgaan met onzekerheid.* In toenemende mate hebben we bij de beoordeling van geneesmiddelen te maken met beperkte wetenschappelijke onderbouwing. Dit komt bijvoorbeeld door de trend naar steeds meer gepersonaliseerde zorg. Het bepalen van de onzekerheid en het vertalen naar wat dit betekent voor beslissingen over de verzekerde zorg is een prangend vraagstuk.
- *Praktijkdata.* Om de onzekerheden rondom de effectiviteit van zorginterventies te verkleinen wordt in toenemende mate ingezet op dataverzameling en analyse van praktijkdata. Het gebruiken van deze *real world data* brengt kansen, vragen en uitdagingen met zich mee.
- *Betaalbaarheid.* Voor een duurzaam solidair systeem van verzekerde zorg is betaalbaarheid één van de drie fundamentele pijlers (tezamen met kwaliteit en toegankelijkheid). De noodzaak om dit nadrukkelijker mee te wegen in besluiten over verzekerde zorg neemt toe.

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/11/30/advies-samenwerken-aan-passende-zorg-de-toekomst-is-nu>

Omgaan met onzekerheid

Innovatieve geneesmiddelen worden steeds vaker en verdergaand gepersonaliseerd, en daarmee voor kleine patiëntgroepen ontwikkeld. We zien daarbij de trend dat deze sneller op de markt worden toegelaten, vooral wanneer er sprake is van een 'unmet medical need'.² De keerzijde van deze snelle toelating is dat er vaak minder uitgebreide klinische bewijsvoering is dan voorheen. Daardoor is het moeilijker om de toegevoegde therapeutische waarde en, in het verlengde daarvan, de verhouding tussen kosten en baten te bepalen. Het kunnen beoordelen of de (hoge) kosten gerechtvaardigd zijn is noodzakelijk om nu en in de toekomst te zorgen dat mensen de zorg kunnen blijven krijgen die zij nodig hebben.

De afgelopen periode hebben we gewerkt aan de doorontwikkeling van onze werkwijze op enkele specifieke onderwerpen: Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's), tumor-agnostische geneesmiddelen, *personalised medicine* en complexe indicaties. Deze worden hierna toegelicht. Aan deze onderwerpen blijven we werken en hierbij zoeken we de samenwerking met veldpartijen. We verwerken deze ontwikkelingen in een actualisatie van ons beoordelingskader die we komend jaar verwachten te publiceren.

1. ATMP's

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's) zijn geavanceerde geneesmiddelen, zoals celtherapie en gentherapie. De claim is dat patiënten slechts éénmalig hoeven te worden behandeld met een ATMP. Vaak is er echter, door de kleine onderzoeken met relatieve korte follow up tijd, bij registratie nog veel onzeker over de effectiviteit en kosteneffectiviteit. De prijs van een behandeling met een ATMP is hoog: tot enkele miljoenen euro's. Een beheerste instroom met een passende prijsafspraken en duidelijke afspraken over de monitoring van de inzet en effecten van dergelijke dure specialistische geneesmiddelen is belangrijk voor zowel patiënt als premiebetaler.

Er worden al verschillende ATMP's in Nederland vergoed (zie de bijlage met daarin alle door het Zorginstituut beoordeelde ATMP's). In de toekomst verwachten we dat het aantal ATMP's en de toepassingsgebieden zullen toenemen. Het Zorginstituut vindt dat de financiële risico's voor de maatschappij moeten worden beperkt door deze risico's met de fabrikant te delen. Dat kan door gespreid te betalen over meerdere jaren en daarbij alleen te betalen wanneer het gewenste effect aanhoudt (*pay for performance*, P4P). We werken daarom samen met het Bureau Financiële Arrangementen Geneesmiddelen van VWS aan innovatieve vergoedingsmodellen bij de toelating van dergelijke therapieën. De uitvoering van dit soort afspraken is complex en arbeidsintensief.

Een andere ontwikkeling die van belang is voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid van ATMP's is de productie van CAR-T cel behandelingen (die worden gebruikt bij de behandeling van kanker) in de academische centra. Het Zorginstituut heeft afgelopen jaar vanuit de regeling Veelbelovende Zorg (VeZo) een grote subsidie verleend voor een onderzoek naar deze academische CAR-T cel behandeling.³ Na de periode van onderzoek zal door het Zorginstituut beoordeeld

² <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>

³ <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/veelbelovende-zorg-cd20.19-car-t-celtherapie>

worden of deze behandelingen onderdeel kunnen gaan uitmaken van het basispakket.

2. Tumor-agnostische geneesmiddelen

Tumor-agnostisch geneesmiddelen zijn kankergeneesmiddelen die aangrijpen op een bepaalde genetische mutatie in de tumor, ongeacht de oorsprong of locatie van de tumor. De tumor-agnostische benadering is innovatief. Wereldwijd is er nog onvoldoende duidelijkheid over de onderzoeksmethodiek die toegepast moet worden om in voldoende mate aan te kunnen tonen wat de waarde van deze geneesmiddelen is. Vanwege de veelbelovendheid is ervoor gekozen om deze middelen voor patiënten beschikbaar te maken via de Voorwaardelijke Toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* (VT). In de aankomende periode wordt aanvullend bewijs verzameld. Tegelijkertijd werkt het Zorginstituut, in overleg met de beroepsgroep, aan de uitbreiding van het beoordelingskader en -criteria voor deze tumor-agnostische middelen.

3. Personalised medicine

Steeds vaker zijn specifieke kenmerken van de patiënt bepalend voor de keuze van een behandeling (gepersonaliseerde behandeling). Dat biedt veel mogelijkheden doordat een behandeling gericht kan worden ingezet. *Personalised medicine* is een breed begrip. De hiervoor genoemde ontwikkelingen bij ATMP's en tumor-agnostische geneesmiddelen kennen beide ook duidelijke componenten van *personalised medicine*.

Binnen de oncologie lopen verschillende initiatieven voor gepersonaliseerde behandelingen met doelgerichte geneesmiddelen. Zoals het *Drug Rediscovery Protocol* (de DRUP studie) waarbij de toepassing van geregistreerde middelen bij off-label indicaties wordt onderzocht. In een pilot van het Zorginstituut samen met zorgverzekeraars en oncologen is afgesproken dat de fabrikant de eerste vier maanden van de behandeling betaalt. Pas daarna wordt, alleen voor de mensen die goed reageren op het middel, de vergoeding overgenomen door de zorgverzekeraars. Ondertussen wordt aanvullende data verzameld. Het Zorginstituut is ook betrokken bij het Drug Access Protocol (DAP)⁴. Hiermee wordt door oncologen, in samenwerking met zorgverzekeraars, op gecontroleerde wijze de beschikbaarheid van geregistreerde geneesmiddelen georganiseerd die (nog) niet op reguliere wijze vergoed worden. De lessen die we uit deze initiatieven trekken nemen we mee in ons toekomstbestendig pakketbeheer en kunnen mogelijk ook buiten de oncologie gebruikt worden.

Binnen de oncologie speelt de moleculaire diagnostiek een steeds grotere rol. Met het testen van genetische eigenschappen van een tumor, worden aangrijpingspunten gevonden voor de behandeling met doelgerichte geneesmiddelen. Najaar 2020 heeft de minister voor Medische Zorg en Sport het Zorginstituut gevraagd om advies te geven over de effectiviteit, plaatsbepaling en de toegankelijkheid en implementatie van moleculaire diagnostiek in de Nederlandse zorgpraktijk. Het Zorginstituut heeft hierin een regierol op zich genomen. Wij hebben recent in ons advies beschreven wat wij belangrijk vinden om ervoor te zorgen dat deze zorg voor iedere patiënt van goede kwaliteit, gelijk toegankelijk is en binnen het stelsel betaalbaar blijft.⁵ Na akkoord van de

⁴ <https://www.nvmo.org/2021/01/drug-access-protocol-gestart/>

⁵ <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/advies-moleculaire-diagnostiek>

minister werkt het Zorginstituut dit de komende jaren, samen met veldpartijen, graag verder uit.

4. Dynamische, complexe ziektegebieden

Door de snelle introductie van nieuwe behandelingen en behandelcombinaties bij bepaalde ziektegebieden, bijvoorbeeld binnen de (hemato-)oncologie, kunnen standaardbehandelingen, behandelvolgordes en behandelcombinaties snel veranderen. In deze situatie is het minder zinvol om de toegevoegde waarde van individuele geneesmiddelen te beoordelen, maar willen we meer naar het ziektegebied als geheel kijken.

Kortgeleden hebben we daarom aan u aangegeven dat wij voor geneesmiddelen bij de behandeling van multipel myeloom een pilot starten. We hebben geadviseerd om een aantal behandelcombinaties bij multiple myeloom tijdelijk tot het pakket toe te laten, onder de voorwaarde van scherpe prijsonderhandeling vanwege onder meer de hoge kosten en bestaande onzekerheden over de (kosten)effectiviteit. De komende drie jaren gaan wij, mede met de inbreng van een taakgroep met betrokken stakeholders, een werkwijze voor een indicatie brede (her)beoordeling ontwikkelen. Deze doorontwikkeling kan dan vervolgens onderdeel worden van onze beoordelingsmethodologie.

Praktijkdata en aanvullende bewijslast

De onzekerheden over de effectiviteit en kosteneffectiviteit die we in toenemende mate tegenkomen bij beoordelingen, onderstrepen de urgentie van een goed werkend en lerend systeem. Inzichten uit onderzoek in de praktijk moeten dan leiden tot steeds doelmatigere inzet van geneesmiddelen. De eerste stappen hierin worden gezet door regie op het landschap waarin praktijkdata wordt verzameld. Het programma 'Regie op Registers Dure Geneesmiddelen' is gericht op registraties ten behoeve van pakketbeheer en gepast gebruik. In de toekomst zal een flexibel systeem nodig zijn om de voorwaarden voor instroom in de basisverzekering van zorg waarover nog veel onzekerheid bestaat, adequaat en gericht te adresseren. Hiervoor zou de mogelijkheid tot het stellen van voorwaarden voor verzekerde zorg bij instroom in het basispakket goed verankerd moeten zijn. Voorbeelden van voorwaarden zijn het uitvoeren van vervolgonderzoek of dataverzameling in de praktijk, afspraken over betaalbaarheid en het borgen van gepast gebruik. We zijn in gesprek met uw ministerie om het stellen van dit soort voorwaarden bij instroom minder vrijblijvend (beter afdwingbaar) te maken.

Betaalbaarheid

Om patiënten ook in de toekomst goede verzekerde zorg te kunnen bieden moet de betaalbaarheid een grotere rol spelen bij keuzes over het verzekerde pakket. Betaalbaarheid van de zorg gaat in de toekomst steeds meer knellen wanneer de kosten van de zorg blijven toenemen. In situaties waarbij veel onzekerheid is over de effectiviteit, zijn we minder bereid om hoge kosten te accepteren. Het expliciet meewegen van de kosteneffectiviteit en de betaalbaarheid is binnen het huidige systeem minder goed wettelijk verankerd dan het pakketcriterium 'effectiviteit'. Daarom willen we, in overleg met uw ministerie, onderzoeken of en hoe we bestaand of nieuw (wettelijk) instrumentarium kunnen inzetten om de betaalbaarheid beter en breder te kunnen borgen.

Voor het onderzoeken van de kosteneffectiviteit heeft het Zorginstituut het zogenaamde kosteneffectiviteitssignaal (KE-signaal) ontwikkeld. Hiermee kan op een eenvoudige manier een globale indruk worden verkregen of een nieuwe interventie kosteneffectief is of niet. Op basis van dit instrument kan agendering plaatsvinden van die onderwerpen, waarbij de risico's op ondoelmatige zorg groot zijn. Ook veldpartijen zoals zorgverzekeraars kunnen deze KE-signalen gaan gebruiken. Het KE-signaal is onlangs geconsulteerd bij veldpartij en experts. De definitieve methode en het gebruik ervan zal naar verwachting in de loop van dit jaar worden vastgesteld.

Verder is het, om onnodige kosten te voorkomen, van belang om innovaties zo gepast mogelijk in te zetten. Met name op het gebied van dure geneesmiddelen zijn hiervoor allerlei aanknopingspunten. Het Zorginstituut levert hieraan een bijdrage door bij pakkettoelating afspraken over (randvoorwaarden bij) gepast gebruik te maken. Daarnaast zullen we verder leren van de inzet in de praktijk om het gebruik nog doelmatiger te maken.

Internationale samenwerking

De ontwikkelingen die wij hier beschrijven houden niet op bij onze landgrenzen. Daarom werken wij veel samen met andere (Europese) landen. Enerzijds om te leren, maar ook om samen met andere landen te ontwikkelen. Zo werken we met collega's en wetenschappers aan de (door)ontwikkeling van methodologie voor de beoordeling van innovatieve geneesmiddelen. Nederland is coördinator van het omvangrijke Europese programma HTx waarin Health Technology-Assessment (HTA)-methodes worden ontwikkeld die passend zijn voor personalised medicine en waarin we samen met andere Europese HTA-organisaties deze methoden in de praktijk testen en implementeren. We zijn tevens een voortrekker op het gebied van de Europese samenwerking op horizonscanning en HTA-beoordelingen (binnen EUnetHTA, Beneluxa en het International Horizon Scanning Initiative IHSI). Met onze versnelde parallelle procedure, waarbij we gelijktijdig aan de EMA-beoordeling al de beoordeling voor de vergoeding uitvoeren, zijn we één van de voorlopers in Europa. We denken dat al deze internationale samenwerking ons helpt om ons solidaire zorgstelsel toekomstbestendig te houden.

Tot slot

Ontwikkelingen in de zorg gaan altijd door. Ze bieden kansen op nieuwe, goede behandelingen voor patiënten. Maar er zijn ook risico's en deze kunnen de solidariteit van ons stelsel onder druk zetten. Daarom is het van belang dat we goede afwegingen blijven maken. Met ons beoordelingskader en de afweging tussen kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid, waarin soms maatwerk nodig is, maken we toegang tot innovatieve middelen voor de patiënt op maatschappelijk verantwoorde wijze mogelijk.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage 1:

Overzicht door ZIN behandelde ATMP's vanaf 2015

Product	Indicatie	Type ATMP	Type markttoelating*	Status vergoeding
Tumor-infiltrerende lymfocyten	Melanoom	Celtherapie	In onderzoek	Voorwaardelijke toelating (VT)
Dendritische celtherapie	Melanoom	Celtherapie	In onderzoek	Voorwaardelijke toelating (VT)
CAR-T celtherapie	DLBCL	Gentherapie (CAR-T celtherapie)	In onderzoek	Regeling veelbelovende zorg (VeZo)
Kymriah	DLBCL	Gentherapie (CAR-T celtherapie)	Geregistreerd	Geen verzekerde zorg (beoordeling ZIN)
	B-cel ALL			Verzekerde zorg (beoordeling ZIN); weesgeneesmiddelenarrangement
Yescarta	DLBCL en PMBCL	Gentherapie (CAR-T celtherapie)	Geregistreerd	Verzekerde zorg (beoordeling ZIN + prijsonderhandeling VWS)
Luxturna	Erfelijke retinale dystrofie	Gentherapie	Geregistreerd	Verzekerde zorg (beoordeling ZIN + prijsonderhandeling VWS); weesgeneesmiddelenarrangement
Zolgensma	Spinale musculaire atrofie	Gentherapie	Geregistreerd; conditionele markttoelating	In 'sluis dure geneesmiddelen'. Beoordeling ZIN gestart in november 2020.
Zynteglo	Beta-thalassemie	Gentherapie	Geregistreerd; conditionele markttoelating	In 'sluis dure geneesmiddelen'. Beoordeling ZIN gestart in januari 2021.
Libmeldy	Metachromatische leukodystrophie	Gentherapie	Geregistreerd	In 'sluis dure geneesmiddelen'. Beoordeling ZIN in voorbereiding (in afwachting van dossier fabrikant).
Tecartus	Mantelcellymfoom	Gentherapie	Geregistreerd; conditionele markttoelating	In 'sluis dure geneesmiddelen'. Beoordeling ZIN in voorbereiding (in afwachting van dossier fabrikant).

* De mogelijkheden zijn: geen markttoelating, zonder handelsvergunning in onderzoeksverband, zonder handelsvergunning middels een hospital exemption, geregistreerd geneesmiddel met handelsvergunning