Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

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

0530.2016080391

Datum 29 juni 2016
Betreft Voorwaardelijke toelating tot het basispakket
Voortgangsrapportage 2016

Onze referentie
2016080391

Geachte mevrouw Schippers,

Graag bied ik u hierbij de voorwaardelijke toelating voortgangsrapportage 2016 aan.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Voorwaardelijke toelating tot het basispakket
Voortgangsrapportage 2016

Datum 21 juni 2016
Status definitief

Colofon

Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl.
Volgnummer	2015139779
Auteurs	
Contactpersoon	
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van VWS

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—7

Inleiding—9

1 Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket—11
1.1 Achtergrond—11
1.2 Vormgeving: voorwaardelijke toelating tot het basispakket—11
1.3 Procedure besluitvorming voorwaardelijke toelating—12
1.4 Verdere verloop van de VT-trajecten—13

2 Totstandkoming voortgangsrapportage—15

3 De voorwaardelijke toelatingstrajecten—17
3.1 Inleiding—17
3.2 Anesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken (radiofrequente denervatie) bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugklachten—17
3.3 Behandeling van therapieresistente hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie; voorwaardelijke toelating van 1 januari 2013 tot 1 januari 2017—18
3.3.1 Achtergrondinformatie—18
3.3.2 Informatie over het hoofdonderzoek: de Sympathy trial—19
3.3.3 Voortgang—19
3.3.3.1 Het hoofdonderzoek—19
3.3.3.2 Het nevenonderzoek—20
3.3.4 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—20
3.3.5 Commentaar van de onderzoeksgroep—21
3.3.6 Conclusie m.b.t. voortgang—21
3.4 Behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële thrombolyse; voorwaardelijke toelating van 1 januari 2013 tot 1 januari 2017—22
3.4.1 Achtergrondinformatie—22
3.4.2 Informatie over het hoofdonderzoek: de MRCLEAN studie—22
3.4.3 Voortgang—22
3.4.3.1 Het hoofdonderzoek—22
3.4.3.2 Het nevenonderzoek—23
3.4.3.3 Kwaliteitscriteria en indicatieprotocol—23
3.4.4 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—23
3.4.5 Commentaar van de onderzoeksgroep—24
3.4.6 Conclusie m.b.t voortgang—24
3.5 Behandeling door middel van transluminale endoscopische step-up benadering van een geïnfecteerde pancreasnecrose; voorwaardelijke toelating van 1 januari 2014 tot 1 januari 2018—24
3.5.1 Achtergrondinformatie—24
3.5.2 Informatie over het hoofdonderzoek: de TENSION trial—25
3.5.3 Voortgang—25
3.5.3.1 Het hoofdonderzoek—25
3.5.3.2 Het nevenonderzoek—25
3.5.4 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—25
3.5.5 Commentaar van de onderzoeksgroep—26

3.5.6 Conclusie m.b.t. voortgang—26
3.6 Het verrichten van een autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn; voorwaardelijke toelating van 1 januari 2014 tot 1 januari 2018—26
3.6.1 Achtergrondinformatie—26
3.6.2 Informatie over het hoofdonderzoek—27
3.6.3 Voortgang van het onderzoek—27
3.6.4 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—27
3.6.5 Conclusie m.b.t. voortgang—28
3.7 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie; voorwaardelijke toelating van 1 april 2015 tot 1 oktober 2019—28
3.7.1 Achtergrondinformatie—28
3.7.2 Informatie over het hoofdonderzoek: COLOPEC studie—28
3.7.3 Voortgang—29
3.7.3.1 Het hoofdonderzoek:—29
3.7.3.2 Het nevenonderzoek:—29
3.7.4 Commentaar van de onderzoeksgroep—29
3.7.5 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—29
3.7.6 Conclusies en consequenties—30
3.8 Behandeling met belimumab (Benlysta®) van volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systematische lupus erythematodes met een hoge mate van ziekteactiviteit en een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling; voorwaardelijke toelating van 1 juli 2015 tot 1 juli 2019—30
3.8.1 Achtergrondinformatie—30
3.8.2 Informatie over over het hoofdonderzoek—30
3.8.3 Voortgang—31
3.8.3.1 Het hoofdonderzoek—31
3.8.3.2 Het nevenonderzoek—31
3.8.4 Ontwikkelingen (in de internationale literatuur)—31
3.8.5 Conclusies m.b.t. de voortgang—32
3.9 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV; voorwaardelijke toelating van 1 juli 2015 tot 1 juli 2019—32
3.9.1 Achtergrondinformatie—32
3.9.2 Informatie over het hoofdonderzoek—32
3.9.3 Voortgang—33
3.9.3.1 Het hoofdonderzoek—33
3.9.3.2 Het nevenonderzoek—33
3.9.4 Commentaar van de onderzoeksgroep—33
3.9.5 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—34
3.9.6 Conclusie m.b.t. voortgang—34
3.10 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie; voorwaardelijke toelating van 1 oktober 2015 tot 1 april 2020—34
3.10.1 Achtergrondinformatie—34
3.10.2 Informatie over het onderzoek: de BREAST trial—34
3.10.3 Voortgang—35
3.10.3.1 Het hoofdonderzoek—35
3.10.3.2 Het nevenonderzoek—35
3.10.4 Commentaar van de onderzoeksgroep—35
3.10.5 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—35
3.10.6 Conclusies m.b.t. de voortgang—35
3.11 Overall conclusie m.b.t. voortgang van de negen besproken VT-trajecten—36

4 Kostenraming VT-trajecten 2015—37

5 Knel- en aandachtspunten voor evaluatie voorwaardelijke toelating in 2018 en verbeterpunten op korte termijn—39
5.1 Inleiding—39
5.2 Knelpunten en aandachtspunten—39
5.2.1 Knel-/aandachtspunten samenhangend met gekozen vormgeving—39
5.2.1.1 Nevenonderzoek niet mogelijk—40
5.2.1.2 Deelname aan nevenonderzoek niet mogelijk—40
5.2.1.3 Opbrengst nevenonderzoek gering—40
5.2.1.4 Afrekenen medisch specialistische zorg via DBC-systeem—41
5.2.1.5 Uitbreiding pakket met voorwaardelijke toelating: vier keer per jaar—41
5.2.1.6 Extra kosten bij onderzoek in VT-traject—41
5.2.1.7 Overgang fase voorwaardelijke toelating naar reguliere fase: niet flexibel—42
5.2.2 Overige knel- en aandachtspunten—42
5.2.2.1 Complex en tijdrovend proces—42
5.2.2.2 Convenanten—43
5.2.2.3 Voorwaardelijke toelating bottom-up en top-down ronde—43
5.2.2.4 Maximum termijn voorwaardelijke toelating—43
5.3 Conclusie—44

6 Reacties van partijen—45
6.1 Reacties van partijen—45
6.2 Federatie Medisch Specialisten (FMS)—45
6.3 Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie (NPCF)—46
6.4 Zorgverzekeraars Nederland (ZN)—47
6.5 Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)—48
6.6 Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)—48
6.7 Nefarma—49

7 Vaststelling rapport—51

Bijlage: reacties van partijen—53

Samenvatting

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van VWS de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis van het verzamelen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de interventie. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen ten laste van de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Aan het einde van de periode van voorwaardelijke toelating beoordeelt het Zorginstituut op basis van de verzamelde gegevens of de zorg al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Valt die beoordeling positief uit dan is de zorg definitief onderdeel geworden van het basispakket; bij een negatieve beoordeling is de zorg niet langer onderdeel van het basispakket.

Op verzoek van de minister van VWS brengt Zorginstituut Nederland jaarlijks een rapport uit over de voortgang van de lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten. Dit rapport bevat de voortgangsrapportage betreffende de trajecten die in 2015 gaande waren, te weten:

1. Behandeling van chronische aspecifieke lage rugklachten met toepassing van anesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken;
2. Behandeling van therapieresistente hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie;
3. Behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële thrombolyse;
4. Behandeling door middel van transluminale endoscopische step-up benadering van een geïnfecteerde pancreasnecrose;
5. Het verrichten van een autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn;
6. Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie;
7. Behandeling met belimumab van volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systematische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit en met een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling;
8. Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV;
9. Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie.

De voortgang van de VT-trajecten is samengevat als volgt. Het eerstgenoemde traject is inmiddels afgerond. Het Zorginstituut heeft op basis van de in de periode van voorwaardelijke toelating verzamelde gegevens een standpunt ingenomen over 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Conclusie was dat aan deze voorwaarde niet was voldaan, zodat deze zorg per 1 januari 2016 geen onderdeel meer is van het basispakket. De onder twee, drie en vier genoemde trajecten verlopen goed en zijn in de afrondingsfase. De verwachting is dat het Zorginstituut uiterlijk eind dit jaar over de betreffende interventies een standpunt kan innemen op basis van de verzamelde gegevens. De onder zes t/m negen genoemde trajecten zijn vorig jaar gestart en lopen dus nog niet erg lang. De voortgang bij deze trajecten is tot nog toe goed tot redelijk. Bij het onder vijf genoemde onderwerp verloopt de inclusie voor de studie niet naar verwachting. Verder zijn er onderzoeksgegevens beschikbaar gekomen die wellicht impact hebben op de voortzetting van de aan het

VT-traject verbonden studie. Het Zorginstituut is hierover in overleg met de onderzoekers. Wij zullen de minister van VWS binnenkort nader over de voortgang van dit traject informeren resp. adviseren.

De voorwaardelijke toelating via het basispakket betekent dat er aansprak bestaat op de voorwaardelijk toegelaten interventie, mits de verzekerde deelneemt aan onderzoek dat antwoord kan geven op de vraag of de interventie effectief is in vergelijking met de gebruikelijke zorg. In de praktijk bestaat het hoofdonderzoek meestal uit een gerandomiseerde vergelijkende studie, en komt het dus voor dat een verzekerde weliswaar aanspraak heeft, maar als gevolg van de randomisatie niet in aanmerking kom voor de voorwaardelijke toegelaten zorg. Verder betekent de voorwaardelijke toelating tot het basispakket dat zorgverzekeraars verantwoordelijk zijn voor de uitvoering. De zorgverzekeraars, NZa en de onderzoekers ondervinden een grote administratieve belasting, terwijl het aantal patiënten dat deelneemt aan een VT-traject relatief beperkt is. In dit rapport geeft het Zorginstituut een overzicht van de knel- en aandachtspunten die in de loop van de jaren in de uitvoering van de VT-trajecten aan het licht zijn gekomen. Veel van de uitvoeringsproblemen worden naar de mening van het Zorginstituut veroorzaakt door de vormgeving, namelijk door de te onderzoeken veelbelovende interventies – onder bepaalde voorwaarden – als aanspraak voor verzekerden aan het basispakket toe te voegen. Deze problemen zijn dan ook niet makkelijk, zonder fundamentele wijziging van het systeem, oplosbaar. Zij kunnen waarschijnlijk wel grotendeels worden ondervangen door de voorwaardelijke financiering van veelbelovende interventies buiten de basisverzekering om te regelen, bijvoorbeeld op basis van een subsidieregeling. De vormgeving van het instrument moet daarom wat het Zorginstituut betreft opnieuw worden bezien en een belangrijk onderdeel vormen van de door de minister van VWS aangekondigde evaluatie van het instrument voorwaardelijke toelating in 2018.

Voor een aantal uitvoeringsproblemen is het mogelijk om op korte termijn tot verbeteringen te komen. Deze punten kan de minister van VWS betrekken bij de verbeteragenda betreffende de uitvoering van voorwaardelijke toelating op korte termijn. Over deze verbeteragenda, waarbij de minister ook de opbrengst van de recent door VWS georganiseerde gespreksronde met veldpartijen over de uitvoering betrekt, zal de minister de Tweede Kamer binnenkort informeren.

Inleiding

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van VWS de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis van het verzamelen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de interventie. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen ten laste van de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Dit rapport bevat de voortgangsrapportage betreffende de trajecten (verder te noemen de VT-trajecten) die in 2015 gaande waren. Het gaat dan om de negen interventies die de minister van VWS tussen 1 januari 2012 en 1 januari 2016 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket. Mochten wij bij een traject stagnatie in de voortgang van het hoofdonderzoek of relevante ontwikkelingen signaleren die een succesvolle afloop van de voorwaardelijke toelating (kunnen) belemmeren, dan zullen wij daarvan melding maken en – zo nodig - daarop toegesneden voorstellen (tot verbetering of besluitvorming) doen.

De voorwaardelijke toelating via het basispakket betekent dat er aansprak bestaat op de voorwaardelijk toegelaten interventie, mits de verzekerde deelneemt aan onderzoek dat antwoord kan geven op de vraag of de interventie effectief is in vergelijking met de gebruikelijke zorg. In de praktijk bestaat het hoofdonderzoek meestal uit een gerandomiseerde vergelijkende studie, en komt het dus voor dat een verzekerde weliswaar aanspraak heeft, maar als gevolg van de randomisatie niet in aanmerking kom voor de voorwaardelijke toegelaten zorg. Verder betekent de voorwaardelijke toelating tot het basispakket dat zorgverzekeraars verantwoordelijk zijn voor de uitvoering. De zorgverzekeraars, NZa en de onderzoekers ondervinden een grote administratieve belasting, terwijl het aantal patiënten dat deelneemt aan een VT-traject relatief beperkt is. In dit rapport geven wij een overzicht van de knel- en aandachtspunten die in de loop van de jaren in de uitvoering van de VT-trajecten aan het licht zijn gekomen. Van een deel van deze punten hebben wij al in eerdere rapportages melding gemaakt. Voor een aantal van de punten in het overzicht in dit rapport doen wij een voorstel voor verbetering op korte termijn. Andere punten kunnen betrokken worden bij de evaluatie van het huidige systeem van voorwaardelijke toelating in 2018, die de minister van VWS reeds heeft aangekondigd.[1]

De opbouw van dit rapport is als volgt. In hoofdstuk 1 gaan wij kort in op de achtergrond van voorwaardelijke toelating tot het basispakket. In hoofdstuk 2 verantwoorden wij hoe de voortgangsrapportage tot stand is gekomen. In hoofdstuk 3 bespreken wij per traject de voortgang en eventuele bijzonderheden en problemen. In hoofdstuk 4 geven wij een overzicht van de knel- en aandachtpunten verbonden aan het instrument voorwaardelijke toelating. Hoofdstuk 5 bevat de reacties van de partijen aan wie wij het conceptrapport ter consultatie hebben voorgelegd. Hoofdstuk 6 betreft de datum van vaststelling en verzending van dit rapport aan de minister van VWS.

[1] Zie de brief van de minister van VWS aan Tweede Kamer van 10 juni 2014, Kamerstuk 32 620, nr. 122.

1 Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket

1.1 Achtergrond

Uitgangspunt van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is dat alleen zorg die als effectief beschouwd kan worden onderdeel zou moeten uitmaken van het basispakket. De eis van effectiviteit is expliciet vastgelegd in de wet. De formulering in de wet is dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Zorginstituut Nederland heeft als taak om te verduidelijken, desgewenst, of zorg voldoet aan dit criterium.[2] Als er geen gegevens zijn, of gegevens van onvoldoende methodologische kwaliteit, moet de conclusie volgen dat de betreffende interventie niet conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' is en dat de interventie daarom niet in het basispakket van de Zvw zit. Het feit dat een interventie niet wordt vergoed kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan nadelig zijn voor verzekerden als het gaat om zorg die mogelijk veelbelovend is. Met name dus als het gaat om potentieel veelbelovende zorg kan het van belang zijn om door middel van een tijdelijke vergoeding onder voorwaarden te bevorderen dat het verzamelen van de benodigde gegevens over (kosten)effectiviteit voortvarend verloopt.[3] Hierop kan dan vlot een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit van de interventie volgen, leidend tot continuering van de vergoeding in geval van een positief oordeel, of beëindiging ervan in geval van een negatief oordeel.

1.2 Vormgeving: voorwaardelijke toelating tot het basispakket

Onderdeel van het basispakket

Het tijdelijk vergoeden van zorg onder de voorwaarde van het verzamelen van gegevens kan op verschillende manieren worden vormgegeven: via een subsidieregeling of via een tijdelijke toelating tot het basispakket.[4] De regering heeft voor dit laatste gekozen, hetgeen betekent dat de interventie waar het om gaat, als te verzekeren prestatie wordt opgenomen in het basispakket en dat verzekerden aanspraak krijgen op (vergoeding van) de interventie op grond van hun zorgverzekering.

Per 1 januari 2012 is het instrument van voorwaardelijke toelating tot het basispakket geïntroduceerd. In het Besluit zorgverzekering (Bzv) is bepaald dat de minister de mogelijkheid heeft om – bij ministeriële regeling – zorg die niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch tijdelijk toe te laten tot het basispakket.[5] Bedoeling is dat gedurende de periode van tijdelijke toelating gegevens worden verzameld over de (kosten)effectiviteit van de behandeling. Aan het einde van de periode van voorwaardelijke toelating kan dan op basis van de

---

[2] De werkwijze van het Zorginstituut bij het beoordelen van de vraag of zorg voldoet aan dit criterium staat beschreven in het boekje 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', februari 2015. Te downloaden van www.zorginstituutnederland.nl.

[3] Vaak gebruikte Engelse termen hiervoor zijn conditional reimbursement of coverage with evidence development.

[4] Voorwaardelijke financiering in het kader van een verantwoord pakket. CVZ (huidige naam: Zorginstituut Nederland), Diemen. Publicatienr. 283, 2009. Zie www.zorginstituutnederland.nl. In dit rapport zijn de voor- en nadelen van beide manieren besproken en heeft het toenmalige CVZ voorkeur uitgesproken voor vormgeving in een subsidieregeling.

[5] De mogelijkheid van voorwaardelijke toelating is opgenomen in artikel 2.1, lid 5, van het Bzv en geldt voor geneeskundige zorg, extramurale hulpmiddelen en extramurale geneesmiddelen. De termijn bedraagt ingevolge het Bzv maximaal zeven jaar. Volgens de toelichting bij de regelgeving betreffende deze termijn staat dat het uitgangspunt maximaal vier jaar is en dat voor bijzondere gevallen een langere termijn kan gelden. Zie verder paragraaf 5.2.2 over de knel- en aandachtspunten.

verzamelde gegevens worden beoordeeld of de zorg al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Valt die beoordeling positief uit dan is de zorg definitief onderdeel geworden van het basispakket; bij een negatieve beoordeling is de zorg niet langer onderdeel van het basispakket. Het is het Zorginstituut die deze beoordeling uitvoert.

De minister van VWS heeft binnen het budgettair kader zorg (BKZ) middelen gereserveerd voor voorwaardelijke toelating.[6]

Verplichting verzekerde: deelneming aan onderzoek
Beslist de minister van VWS tot voorwaardelijke toelating van een bepaalde interventie, dan krijgt de verzekerde aanspraak op deze interventie. De verzekerde moet dan wel aan bepaalde voorwaarden voldoen. Het komt erop neer dat de verzekerde deel moet nemen aan onderzoek om voor vergoeding van de zorg in aanmerking te komen.[7] Dit onderzoek bestaat in ieder geval uit een methodologisch hoogwaardige studie waarmee de effectiviteit van de interventie ten opzichte van de gebruikelijke zorg kan worden aangetoond, het hoofdonderzoek. Daarnaast kan een nevenonderzoek worden opgezet voor die verzekerden die niet de mogelijkheid hebben om aan dit hoofdonderzoek deel te nemen.[8] In de praktijk zal het hoofdonderzoek meestal uit een gerandomiseerd gecontroleerde trial (RCT) bestaan en zal het nevenonderzoek een observationele studie zijn die gestart wordt op het moment dat de RCT-inclusiefase is afgerond. In die periode is de voorwaardelijke toelating nog van kracht en bestaat er dus aanspraak op de zorg. In het nevenonderzoek kunnen aanvullende gegevens worden verzameld over bijvoorbeeld complicaties of toepassing in de praktijk.

1.3 Procedure besluitvorming voorwaardelijke toelating

Dossiers voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket kunnen op twee manieren worden aangemeld. In de eerste plaats is er de jaarlijkse indieningsronde, waarbij partijen een aanvraag kunnen indienen voor een interventie die zij geschikt achten voor voorwaardelijke toelating ('botttom-up'). Verder is het mogelijk dat partijen in aansluiting op een negatief standpunt[9] en op verzoek van het Zorginstituut een dossier voor voorwaardelijke toelating kunnen indienen ('top-down').[10] In verband hiermee maakt het Zorginstituut bij ieder negatief standpunt

---

[6] Gereserveerd zijn de volgende bedragen voor:
- geneeskundige zorg: € 12,5 miljoen in 2014 oplopend naar structureel € 75 miljoen vanaf 2017.
- extramurale geneesmiddelen: € 3 miljoen in 2014 oplopend naar structureel € 24 miljoen vanaf 2019.
- extramurale hulpmiddelen: oplopend van (afgerond) € 1 miljoen in 2015 naar structureel € 5 miljoen vanaf 2019.
Zie de brief aan Tweede Kamer van 5 juni 2015 (Nr. 615).

[7] In de regelgeving (artikel 2.2, lid 2, Regeling zorgverzekering) is de voorwaarde dat men alleen aanspraak op (vergoeding van) de voorwaardelijk toegelaten zorg heeft, voor zover men deel neemt aan onderzoek als volgt geformuleerd. "Als onderzoek naar zorg wordt aangemerkt:
a. hoofdonderzoek naar de effectiviteit van de zorg dat door ZonMw wordt gefinancierd, en
b. aanvullend landelijk observationeel onderzoek naar de zorg dat in samenwerking met het hoofdonderzoek wordt opgezet en verricht indien:
1°. de verzekerde, behoudens de zorginhoudelijke criteria, niet voldoet aan de criteria voor deelname aan het hoofdonderzoek,
2°. de verzekerde niet heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek en de inclusie voor dat hoofdonderzoek is beëindigd, of
3°. de verzekerde heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek zonder de zorg te hebben ontvangen en de deelname aan het hoofdonderzoek voor die verzekerde is voltooid.

[8] Het opzetten van een nevenonderzoek in niet altijd mogelijk. Dit kan alleen als het aanbieden van de zorg buiten vergelijkend onderzoek om medisch verantwoord is. Onderzoekers/zorgaanbieders en het Zorginstituut beoordelen dit samen en het Zorginstituut betrekt de uitkomst daarvan bij de advisering aan de minister van VWS.

[9] Met een 'negatief standpunt' bedoelen we hier dat de beoordeelde interventie niet voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' en om die reden geen deel uitmaakt van het verzekerde pakket. Interventies die om andere redenen geen verzekerde zorg zijn (bijvoorbeeld omdat zij wettelijk uitgesloten zijn) komen niet in aanmerking voor voorwaardelijke toelating.

[10] De termijn waarbinnen partijen een dossier kunnen indienen bij het Zorginstituut, bedraagt drie maanden.

de inschatting of de betreffende interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijk toelating.

Een ingediend dossier (bottom-up of top-down) wordt volgens een vaste procedure beoordeeld. In het kort verloopt deze procedure als volgt. Het Zorginstituut beoordeelt aan de hand van een aantal criteria[11] of het onderwerp een potentiële kandidaat is voor voorwaardelijke toelating. ZonMw adviseert het Zorginstituut over de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoeksvoorstel. Indien deze toetspunten positief uitvallen, adviseert het Zorginstituut de minister van VWS om het onderwerp als potentiële kandidaat aan te merken. Nadat de minister heeft besloten dat de betreffende interventie een potentiële kandidaat is, wordt aan de relevante partijen verzocht om voorafgaande aan de voorwaardelijke toelating afspraken te maken met elkaar over een succesvol verloop van het traject. Deze afspraken worden vastgelegd in een convenant. Hierna neemt de minister – op advies van het Zorginstituut – een definitief besluit over het wel of niet voorwaardelijk toelaten van de interventie. Besluit de minister tot voorwaardelijke toelating van de interventie dan wordt de regelgeving aangepast.[12] Vanaf de ingangsdatum van de voorwaardelijke toelating wordt de in het kader van het onderzoek geleverde zorg ten laste van de basisverzekering vergoed. Voorwaardelijke toelating (en aanpassing van regelgeving) vindt maximaal vier keer per jaar plaats.[13]

1.4 Verdere verloop van de VT-trajecten

De onderzoekers zijn verplicht om twee keer per jaar een bijeenkomst van de klankbordgroep te organiseren, waaraan de contractspartijen en een vertegenwoordiger van de zorgverzekeraars (ZN), het Zorginstituut en ZonMw als waarnemers deelnemen. In de bijeenkomsten wordt de voortgang gerapporteerd en worden alle bijzonderheden die zich voordoen besproken. Daarnaast wordt verwacht dat jaarlijks kosten en volume van de voorwaardelijk toegelaten zorg worden aangeleverd. Deze gegevens benut het Zorginstituut voor het jaarlijkse voortgangsverslag aan de minister.

Uiterlijk zes maanden voor het einde van de voorwaardelijke toelatingsperiode worden de resultaten van het hoofdonderzoek aan het Zorginstituut gerapporteerd. Op basis hiervan en een systematische review van de dan actuele medisch-wetenschappelijke literatuur over het onderwerp, vormt het Zorginstituut zich een oordeel over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.[14] Een positief standpunt houdt in dat vergoeding van de zorg kan worden gecontinueerd zonder de voorwaarde van deelname aan onderzoek, een negatief standpunt houdt in dat de vergoeding vanuit de basisverzekering wordt beëindigd. Het maken van duidelijke afspraken vooraf in het convenant over de vereiste uitkomsten moet ervoor zorgen dat ook een negatief standpunt op draagvlak kan rekenen bij alle partijen. De verplichting tot het opstellen van een convenant is overigens pas van toepassing op de VT-trajecten die in 2015 en daarna zijn gaan lopen.

---

[11] Voor de beoordeling of een onderwerp een potentiële kandidaat is voor voorwaardelijke toelating hanteren wij een aantal primaire en secundaire criteria. De primaire criteria gaan vooral over de haalbaarheid van een succesvolle voorwaardelijke toelating. De secundaire criteria betreffen vooral de maatschappelijke relevantie van de aandoening en de verwachte meerwaarde van de interventie. Een overzicht van de primaire en secundaire criteria voor VT is te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief staat op onze website www.zorginstituutnederland.nl.

[12] Een opsomming van de voorwaardelijke toegelaten zorg is terug te vinden in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering.

[13] Respectievelijk op 1 januari, 1 april, 1 juli en 1 oktober.

[14] De resultaten van het nevenonderzoek (indien aan de orde) zijn niet van doorslaggevend belang voor het standpunt en zullen in de regel later ter beschikking komen.

2 Totstandkoming voortgangsrapportage

De voortgangsrapportage betreft de VT-trajecten die in 2015 gaande waren. Het gaat dan om de negen interventies die de minister van VWS tussen 1 januari 2012 en 1 januari 2016 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket, te weten:

1. Behandeling van chronische aspecifieke lage rugklachten met toepassing van anesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken (paragraaf 3.2);
2. Behandeling van therapieresistente hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie (paragraaf 3.3);
3. Behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële thrombolyse (paragraaf 3.4);
4. Behandeling door middel van transluminale endoscopische step-up benadering van een geïnfecteerde pancreasnecrose (paragraaf 3.5);
5. Het verrichten van een autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn (paragraaf 3.6);
6. Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie (paragraaf 3.7);
7. Behandeling met belimumab van volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systematische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit en met een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling (paragraaf 3.8);
8. Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV (paragraaf 3.9);
9. Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie (paragraaf 3.10).[15]

Zoals eerder gezegd, is er per VT-traject een klankbordgroep geïnstalleerd die ten minste twee keer per jaar op uitnodiging van de onderzoeksgroep bijeenkomt. In die bijeenkomsten wordt met alle betrokken partijen de voortgang van en bijzonderheden in de uitvoering van het onderzoek/de voorwaardelijke toelating besproken. Voor de voortgangsrapportage in dit rapport hebben wij gebruik gemaakt van de – van iedere onderzoeksgroep ontvangen – verslagen van de klankbordbijeenkomsten en een recente update daarvan.

In het hierna volgende hoofdstuk komen per VT-traject de volgende punten aan bod:

- aanduiding van interventie en indicatie; periode van voorwaardelijke toelating
- achtergrondinformatie
- informatie over het onderzoek
- voortgang van hoofdonderzoek en eventueel nevenonderzoek
- ontwikkelingen in de internationale literatuur
- commentaar van de onderzoeksgroep[16]
- conclusie en consequentie(s).

Wij hebben de concepttekst van de voortgangsrapportage ter consultatie voorgelegd aan de relevante partijen in de zorg. De ontvangen reacties hebben wij opgenomen in het rapport. Indien nodig, hebben wij naar aanleiding van opmerkingen in de consultatieronde aanpassingen in de tekst aangebracht. De Raad van Bestuur van

[15] Zie artikel 2.2. van de Regeling zorgverzekering.

[16] Wij hebben vanwege de leesbaarheid het commentaar van partijen hier en daar samengevat en ondergebracht in een andere paragraaf. Hierdoor is het onderdeel "commentaar van de onderzoeksgroep" bij sommige onderwerpen komen te vervallen.

het Zorginstituut heeft de voortgangsrapportage vastgesteld en uitgebracht aan de minister van VWS.

3 De voorwaardelijke toelatingstrajecten

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de voortgang van de negen VT-trajecten die in 2015 gaande waren. Het eerste VT-traject (anesthesiologische pijnbestrijdingstechniek radiofrequente denervatie bij chronische aspecifieke lage rugklachten) is inmiddels afgerond. Wij beperken ons daarom bij dit onderwerp tot een korte beschrijving van de eindbeoordeling en afwikkeling van dit traject.

3.2 Anesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken (radiofrequente denervatie) bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugklachten

De eerste interventie die de minister voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket betreft de anesthesiologische pijnbestrijdingtechnieken (radiofrequente denervatie) bij chronische aspecifieke lage rugklachten. De voorwaardelijke toelating liep van 1 januari 2012 tot 1 januari 2016. In verband met het aflopen van de periode van voorwaardelijke toelating per 1 januari 2016 heeft het Zorginstituut eind 2015 beoordeeld of de zorg, gelet op de resultaten van het in de periode van voorwaardelijke toelating uitgevoerde onderzoek (de MINT-studie), voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

In de MINT-studie is voor verschillende patiëntenpopulaties een RCT uitgevoerd, waarin het effect onderzocht is van het toevoegen van radiofrequente denervatie aan het richtlijnconforme multidisciplinaire oefenprogramma ten opzichte van dit oefenprogramma alleen.[17] Het Zorginstituut heeft op basis van de resultaten van de MINT-studie geconcludeerd dat de toevoeging van radiofrequente frequente denervatie aan genoemd oefenprogramma bij - door een positieve proefblokkade geselecteerde - patiënten met chronische facetpijn, sacroiliacale gewrichtspijn of een mengbeeld, geen klinisch relevante meerwaarde heeft op de korte en middellange termijn ten opzichte van het oefenprogramma alleen. Dit betekent dat de behandeling niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Consequentie van het vervallen van de voorwaardelijke toelating tot het basispakket en het negatieve standpunt is dat de behandeling vanaf 1 januari 2016 niet langer ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. Voor nieuwe behandeltrajecten, d.w.z. patiënten die op of na 1 januari 2016 zich voor het eerst vervoegen bij de medisch specialist, heeft dit standpunt in ieder geval direct gevolg, omdat bij het nog op te stellen behandelplan deze informatie tijdig betrokken kan worden. Deze behandeltrajecten zullen dus conform het nieuwe standpunt afgewikkeld moeten worden. Voor lopende behandeltrajecten ligt dit anders. Er zal voor die gevallen moeten worden voorzien in een ten laste van de basisverzekering te brengen afbouwtraject.[18] Het gaat dan om patiënten die eind 2015 in behandeling zijn bij de medisch specialist, hun eerstvolgende vervolgafspraak in 2016 hebben en in de verwachting zijn dat zij – afhankelijk van hun pijnklachten - nog met RF-denervatie zullen worden behandeld. Deze afspraak moet de behandelend arts benutten om de patiënt erover te informeren dat uit onderzoek is gebleken dat RF-

[17] De standaardbehandeling voor chronische aspecifieke lage rugpijn is een multidisciplinaire aanpak, bestaande uit uitleg en geruststelling, het advies actief te blijven en bedrust te beperken, eventuele pijnmedicatie en oefentherapie. (zie Ketenzorgrichtlijn aspecifieke lage rugklachten. 2010. www.diliguide.nl). Het oefenprogramma wordt uitgevoerd volgens de richtlijn van het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF).

[18] Rechtvaardiging voor dit afbouwtraject is in het kort: duidelijkheid over niet meer verzekerd zijn van de zorg per 1 januari 2016 is pas half december 2015 gekomen. De zorg is jarenlang geleverd en vergoed vanuit basisverzekering. Er zijn eind 2015 nog lopende behandelingen. Daarvoor zal een aangepast behandeltraject moeten worden besproken met de patiënt.

denervatie als pijnbestrijdingstechniek bij chronische aspecifieke lage rugklachten geen toegevoegde waarde heeft en daarom (mede gezien het invasieve karakter) ook niet meer toegepast zou moeten worden. Als de behandelend arts tot de conclusie komt dat het nog één keer aangewezen is respectievelijk medisch verantwoord is om RF-denervatie aan te bieden, dan valt deze behandeling ook onder het afbouwtraject. Dit kan vooral een rol spelen bij patiënten die reeds jarenlang met RF-denervatie zijn behandeld. De behandelend arts en de patiënt bespreken bovendien welk passend, nieuw behandeltraject verder gevolgd kan worden ter behandeling van de pijnklachten. De verwachting is dat de afbouw van lopende behandelingen binnen een half jaar gerealiseerd zal zijn.[19]

Een uitgebreide beschrijving van de voorgeschiedenis van dit VT-traject en de beoordeling door het Zorginstituut op basis van de verzamelde gegevens in de periode van voorwaardelijke toelating is terug te vinden in het standpunt 'Anesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken (radiofrequente denervatie) bij chronische aspecifieke lage rugklachten' van 15 december 2015.[20]

Over de noodzakelijke aanpassingen in de uitvoeringspraktijk, waartoe de op 1 januari jl. ingetreden situatie noodzaakt, is inmiddels overleg geweest tussen zorgaanbieders, patiëntenorganisatie en zorgverzekeraars. Daarbij waren ook vertegenwoordigers van VWS, NZa, NVZ en Zorginstituut Nederland betrokken. Een vervolgoverleg zal plaatsvinden in oktober/november van dit jaar.

3.3 Behandeling van therapieresistente hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie; voorwaardelijke toelating van 1 januari 2013 tot 1 januari 2017

3.3.1 Achtergrondinformatie

Hypertensie is een veel voorkomende aandoening die gepaard gaat met een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Geschat wordt dat in de westerse wereld 30-40% van de volwassen bevolking een te hoge bloeddruk heeft. Meestal kan geen specifieke oorzaak worden gevonden. De huidige behandeling is gebaseerd op aanpassing van de leefstijl (reductie van zoutgebruik, alcoholconsumptie en gewicht) in combinatie met geneesmiddelen. Deze behandeling dient levenslang te worden voortgezet. Bij ongeveer 20-30% van de patiënten is de behandeling niet effectief, zodat gesproken wordt van therapie-resistente hypertensie.[21]
Er zijn aanwijzingen dat renale denervatie, het uitschakelen van de sympathische zenuwvoorziening van de nierslagaders, bij deze patiënten kan leiden tot aanzienlijke bloeddrukverlaging en/of een verbeterde behandelbaarheid van de bloeddruk. Het betreft een éénmalige behandeling in de nierslagaders die percutaan wordt uitgevoerd (vergelijkbaar met een dotter van een bloedvat). Deze veelbelovende interventie lijkt bij aangetoonde effectiviteit ook kosteneffectief en mogelijk kostenbesparend te zijn ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Sinds 1 januari 2013 is deze interventie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket met hieraan gekoppeld een landelijk onderzoek naar de effectiviteit. Door middel van voorwaardelijke toelating werd beoogd om zo vlot mogelijk gegevens van goede kwaliteit te kunnen verzamelen over de effectiviteit ten

[19] In 2015 zijn nog patiënten geïncludeerd in de observationele studie en de follow-up daarvan zou volgens het studieprotocol moeten doorlopen in 2016. Met het bekend worden van de resultaten van de MINT-studie ligt het echter naar de mening van het Zorginstituut niet meer in de rede om in 2016 door te gaan met behandeling conform het studieprotocol. In plaats daarvan moet ook voor deze patiënten de hiervoor geschetste afbouwtraject worden gevolgd.

[20] Dit standpunt is terug te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

[21] Dit kan ook een gevolg zijn van non-compliance of van onaanvaardbare bijwerkingen van de therapie.

opzichte van de standaardbehandeling en om daarnaast uitbreiding van de toepassing van deze interventie te beheersen. De benodigde effectiviteitsgegevens worden verzameld in de Sympathy-trial.

3.3.2 *Informatie over het hoofdonderzoek: de Sympathy trial*

Percutane renale denervatie toegevoegd aan de standaardbehandeling wordt in een gerandomiseerde gecontroleerde multi-center studie vergeleken met de standaardbehandeling alleen. Het primaire doel van de Sympathy-studie is het aantonen van een statistisch significant en klinisch relevant verschil in systolische bloeddruk van minstens 5 mmHg zes maanden na de behandeling. De patiënten worden daarna gedurende minstens twee jaar iedere zes maanden gevolgd voor de secundaire uitkomstmaten zoals cardiovasculaire gebeurtenissen, wijzigingen in medicatievoorschrift en -gebruik en veranderingen in nierfunctie. Daarnaast wordt een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. De groepsgrootte benodigd voor het aantonen van genoemd bloeddrukverschil is 195 patiënten. Om de robuustheid van de studie te vergroten is dit aantal verhoogd naar 300.
Er is een interimanalyse afgesproken op het moment dat er 150 patiënten zijn met tenminste zes maanden follow-up. Deze interimanalyse is bedoeld om te kijken naar futiliteit. Indien op dat moment een gering verschil in bloeddruk wordt gezien, is dat reden om de studie te beëindigen vanwege futiliteit: doorgaan met includeren zal dan niet tot relevante resultaten leiden. Wordt daarentegen een voldoende groot verschil gezien, dan kan dat eveneens reden zijn om de studie te beëindigen, omdat de efectiviteit van de behandeling dan voldoende is aangetoond. Met tussenliggende resultaten wordt de studie gecontinueerd.[22]

3.3.3 *Voortgang*

3.3.3.1 Het hoofdonderzoek

De voorwaardelijke toelating van de interventie is ingegaan op 1 januari 2013. Op dat moment waren nog niet alle deelnemende centra klaar met de voorbereidingen voor de uitvoering van het onderzoek.[23] De eerste patiënt werd in mei 2013 geïncludeerd. Daarna heeft zich een aantal problemen voorgedaan die de voortgang van de studie verder hebben vertraagd. In het voortgangsverslag van 30 juni 2015 zijn deze problemen uitvoerig besproken. Een van deze problemen betrof de publicatie (voorjaar 2014) van een studie uitgevoerd in de Verenigde Staten (Symplicity HTN III study), waarin renale denervatie werd vergeleken met een sham procedure.[24] Het bleek dat in beide groepen de bloeddruk afnam, echter zonder statistisch significant verschil tussen de beide interventies. Deze gegevens leidden tot grote verwarring in de renale denervatie wereld. Het gevolg was dat een aantal deelnemende centra tijdelijk afzag van actieve deelname aan het onderzoek, waardoor de inclusie van patiënten in het onderzoek gedurende een aantal maanden vrijwel tot stilstand kwam. Genoemde publicatie is in 2014 en 2015 door de onderzoeksgroep en in de literatuur uitvoerig geanalyseerd met als conclusie dat de publicatie een aantal methodologisch zwakke kenmerken bevatte. Na uitgebreide bespreking van de analyse van de Symplicity HTN III en andere studies[25] in een

---

[22] Deze besluitvorming is protocollair vastgelegd en goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het UMC Utrecht en de Data Safety Monitoring Board van de Sympathy trial.

[23] In de beginperiode van de voorwaardelijke toelating werd de regelgeving op een vast moment gewijzigd, ongeacht of de voorbereidingen voor het onderzoek op dat tijdstip waren afgerond. Voor dit onderwerp en enkele andere onderwerpen gold dus dat de interventie al wel voorwaardelijk was toegelaten terwijl patiënten nog niet konden deelnemen aan het onderzoek. Inmiddels is de procedure gewijzigd waardoor de voorwaardelijke toelating pas start op het moment dat het onderzoek gaat lopen.

[24] Een sham procedure is een 'nep'ingreep die voor de patiënt niet/nauwelijks is te onderscheiden van de echte behandeling.

[25] In januari 2015 heeft de onderzoeksgroep een systematische review van de toen actuele literatuur over renale denervatie uitgevoerd. De onderzoeksgroep en internationale experts (gepubliceerde expert opinies) concluderen uit

aantal gremia[26], heeft de onderzoeksgroep geconcludeerd dat er geen redenen waren om de Nederlandse Sympathy-studie voortijdig te beëindiging en is de inclusie van de trial geleidelijk weer op gang gekomen.

De inclusie is eind 2015 gestopt. Het totaal aantal geïncludeerde patiënten in het hoofdonderzoek bedraagt 139. De onderzoeksgroep heeft van verdere inclusie afgezien, omdat men het eerste half jaar van 2016 nodig heeft om de resultaten van de Sympathy-studie te analyseren en daarover een eindverslag op te stellen voor het Zorginstituut. Verder geeft men aan dat uit buitenlandse studies is gebleken dat het mogelijk is om met het genoemde aantallen patiënten een statistisch significant en klinisch relevant verschil in bloeddruk aan te tonen.
Het eindverslag, waaronder een actuele systematische review van de internationale literatuur, waarin de gegevens uit de Sympathy-studie worden meegenomen, zal de onderzoeksgroep uiterlijk 1 augustus 2016 aan het Zorginstituut uitbrengen. Dat biedt het Zorginstituut de gelegenheid om – voordat de voorwaardelijke toelating van de zorg afloopt – te beoordelen of de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3.3.3.2 Het nevenonderzoek

Gelijktijdig met de Sympathy trial is een landelijke registratiestudie (Registry) van start gegaan, deels gefinancierd door de Nierstichting Nederland. In deze registratie worden in principe gegevens van alle patiënten die in Nederland worden behandeld met renale denervatie, verzameld en gevolgd wat betreft ziekte en sterfte. Met de registratie hoopt men vragen te beantwoorden over eventuele complicaties op lange termijn, over voorspellende factoren voor effectiviteit van de interventie, eventuele verschillen tussen gebruikte devices en over de lange termijns effecten op bloeddruk, nierfunctie en cardiovasculaire gebeurtenissen. In totaal bevat de database op dit moment (januari 2016) gegevens van ongeveer 500 patiënten. Patiënten die vanaf 2016 renale denervatie ondergaan, doen niet meer mee aan het hoofdonderzoek (de inclusie daarvoor is eind 2015 gestopt), maar de gegevens van deze patiënten worden meegenomen in de landelijke registratiestudie.

3.3.4 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

De onderzoekers hebben aangegeven dat zij – alsmede de industrie - veel energie hebben gestoken in pogingen om het "neutrale resultaat" van de Symplicity HTN III studie te begrijpen. Belangrijkste bevindingen zijn volgens de onderzoekers:

- De methode van renale denervatie moet nog worden verbeterd. Het is zeer waarschijnlijk dat met de eerste generatie katheters slechts een partiële en zeer variabele renale denervatie wordt verkregen, hetgeen waarschijnlijk (in belangrijke mate) bijdraagt aan het variabele effect van de behandeling.
- Bepaalde procedurele aspecten bleken van groot belang. Zo bleek dat renale denervatie proximaal in de nierarterie (veel) minder effectief is dan distaal in de nierarterie. Ook bleek de "dosering" (d.w.z. hoeveelheid ablatiepunten) van belang te zijn
- Er is een brede discussie ontstaan over de vraag bij welk type patiënten renale denervatie geïndiceerd is of zou kunnen zijn. Tot op heden zijn de meeste

---

de beschikbare studies dat op dat moment nog geen definitieve conclusie kan worden getrokken over de effectiviteit van renale denervatie bij therapie resistente hypertensie.

[26] Deze gremia waren: de Data Safety Monitoring Board (DSMB) van het Sympathy-project en in de centrale Medisch-Ethische Toetsings Commissie (METC). Beide gremia hebben geconcludeerd dat er geen redenen waren om de Sympathy trial voortijdig te beëindigen. Argumenten hiervoor waren dat er geen veiligheidsissues waren en dat uit de genoemde studie vanwege alle tekortkomingen niet kon worden geconcludeerd dat de interventie niet effectief is.

studies uitgevoerd bij zogenaamde therapieresistente hypertensie patiënten (d.w.z. patiënten zijn hypertensief ondanks het feit dat ze medicatie gebruiken /hebben voorgeschreven gekregen). Het is toenemend duidelijk dat medicatie adherence in deze specifieke groep erg wisselend is. Wisselingen in medicatiegebruik kunnen in potentie groot effect hebben op de uitkomst van de studie, waarvan het primaire eindpunt bloeddruk is.

De onderzoekers hebben nog toegevoegd dat verschillende medical device industrieën inmiddels nieuwe grote global randomized trials hebben ontworpen en deels ook hebben gestart. In deze volgende studies wordt zeer bewust rekening gehouden met bovengenoemde bevindingen. Er zijn verschillende nieuwe katheters ontworpen die in experimentele settings een complete(re) renale denervatie veroorzaken dan de eerste generatie katheter. Er zijn gedetailleerde voorschriften over hoe de procedure moet worden uitgevoerd en welke dosering moet worden nagestreefd. Bij studies in patiënten die medicatie gebruiken, wordt dit gebruik actief gemonitord. Ook zijn studies gestart in hypertensieve patiënten die geen antihypertensiva gebruiken.

Al deze nieuwe initiatieven geven volgens de onderzoekers duidelijk aan dat wereldwijd het geloof in het concept renale denervatie niet verdwenen is en dat huidig en toekomstig onderzoek met name gericht is op "hoe uit te voeren" en "bij welke patiënt".

3.3.5 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De verwachting is dat Sympathy-studie een zinvolle aanvulling zal blijken te zijn op de reeds bestaande literatuur. De huidige situatie is dat renale denervatie slechts in een beperkt aantal centra verspreid over Nederland wordt uitgevoerd. Een klein aantal centra is ook betrokken bij een of meerdere van bovengenoemde medical device industrie geïnitieerde global studies. In een enkel centrum in Nederland wordt ook investigator initiated onderzoek op dit gebied gedaan. Conclusie is derhalve dat Nederlandse centra (zeer) actief bijdragen aan de verdere ontwikkeling en plaatsbepaling van renale denervatie. Het zou goed zijn als na afloop van de termijn van voorwaardelijke toelating een situatie wordt geschapen, die deze Nederlandse bijdrage ondersteunt en versterkt, aldus de onderzoeksgroep.

3.3.6 *Conclusie m.b.t. voortgang*

Het (kosten)effectiviteitsonderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating van de behandeling renale denervatie bij therapieresistente hypertensie, bevindt zich in de afrondingsfase. De inclusie van patiënten in de Sympathy-studie is inmiddels beëindigd en de onderzoekers zijn gestart met het analyseren van de verzamelde gegevens en het opstellen van het eindverslag. De afspraak is dat zij dit eindverslag uiterlijk 1 augustus aan ons overleggen, waarna wij zullen beoordelen of de zorg al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Hier zullen wij uiterlijk eind december 2016 – dus voordat de voorwaardelijke toelating tot het basispakket vervalt – uitsluitsel over geven.

Uiteindelijk is door omstandigheden (zie de toelichting hiervoor) niet het oorspronkelijk geplande minimale aantal patiënten (195) in de Sympathy-studie geïncludeerd. Wij gaan er vooralsnog vanuit dat de resultaten van deze studie, gevoegd bij de overige beschikbare literatuur over de effectiviteit van de behandeling, behulpzaam zullen zijn om tot een positief dan wel negatief standpunt te komen. Verder is ook nog relevant om op te merken dat een eventueel positief standpunt gepaard zal moeten gaan met een aantal waarborgen vanuit de beroepsgroep. Dat betreft het continueren van de dataregistratie, het opstellen van een set van kwaliteitseisen voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren en

van een indicatieprotocol waarin staat omschreven welke patiënten in aanmerking komen voor de interventie.[27]

3.4 Behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële thrombolyse; voorwaardelijke toelating van 1 januari 2013 tot 1 januari 2017

3.4.1 Achtergrondinformatie

Per jaar worden in Nederland 32.000 personen met een acuut CVA opgenomen in een ziekenhuis. Aangezien blijvende invaliditeit vaak het gevolg is, is dit een aandoening met een grote maatschappelijke impact. Bij ongeveer een derde van de patiënten met een herseninfarct is er sprake van een proximale afsluiting van een van de grote intracraniële arteriën. De standaardbehandeling is intraveneuze thrombolyse (toediening van bloedverdunnende medicatie via een infuus), echter dit is niet bij iedere patiënt mogelijk en bovendien minder effectief bij een dergelijke afsluiting. Een meer rechtstreekse behandelwijze is intra-arteriële behandeling door middel van mechanische verwijdering van het stolsel (thrombectomie) en eventueel lokale toediening van bloedverdunnende middelen. Deze intra-arteriële behandeling is zowel medisch technisch als logistiek een veel complexere behandeling dan de intraveneuze behandeling en gaat daarom gepaard met hogere kosten. Het is belangrijk om naast het klinisch effect ook de kosten van deze nieuwe behandeling te onderzoeken en te vergelijken met de standaardbehandeling.
In 2010 is in Nederland de MRCLEAN studie gestart waarin de effectiviteit van de nieuwe behandeling na drie maanden wordt vergeleken met de standaardzorg. Door voorwaardelijke toelating van de interventie tot het basispakket (die is ingegaan op 1 januari 2013) is het mogelijk geworden om de follow-up duur van deze studie te verlengen naar 2 jaar en er een kosteneffectiviteitsanalyse aan te verbinden (CLOT MR CLEAN studie).[28]

3.4.2 Informatie over het hoofdonderzoek: de MRCLEAN studie

Intra-arteriële behandeling toegevoegd aan de standaardbehandeling, welke ook intraveneuze trombolyse kan betreffen indien mogelijk, wordt in een gerandomiseerde gecontroleerde multi-center studie vergeleken met de standaardbehandeling alleen. Het primaire doel van de MRCLEAN-studie is het aantonen van 10% meer patiënten met een gunstige uitkomst (zelfstandig functioneren of het voorkómen van invaliditeit/overlijden) drie maanden na de behandeling. De patiënten worden gedurende een periode van in totaal twee jaar gevolgd voor de secundaire uitkomstmaten, zoals lange termijns neurologische uitkomst en kwaliteit van leven. Aan het onderzoek is een kosteneffectiviteits-analyse gekoppeld. De groepsgrootte benodigd voor de studie is 500.

3.4.3 Voortgang

3.4.3.1 Het hoofdonderzoek

De MRCLEAN studie is in 2010 gestart. In het voorjaar van 2014 is de inclusie afgerond. De resultaten drie maanden na behandeling zijn inmiddels gepubliceerd.[29] De follow-up van de geïncludeerde patiënten (2 jaar na behandeling) verloopt volgens plan en kan tijdig worden afgerond. Het eindverslag, waaronder een actuele

[27] Dit is noodzakelijk aangezien de onderzoekers aangeven dat kenmerken van patiënten en vaardigheid van interventiespecialisten van doorslaggevend belang kunnen zijn voor de effectiviteit van de interventie in de praktijk.
[28] In een eerder standpunt over deze behandeling heeft het Zorginstituut (indertijd CVZ) gesteld lange termijns resultaten (twee jaar) nodig te vinden voor een positief oordeel. CLOT MR CLEAN studie staat voor: Cost-effectiveness analyses and LOng Term follow-up in patients randomised in a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in The Netherlands.
[29] New Engl J Med 2015; 372: 11-20.

systematische review van de internationale literatuur, waarin de gegevens uit de MRCLEAN-studie worden meegenomen, zal de onderzoeksgroep uiterlijk 1 juli 2016 uitbrengen. Ook een kosteneffectiviteitsanalyse zal hier deel van uitmaken. Aan de hand hiervan kan het Zorginstituut voor afloop van het VT-traject een standpunt vaststellen over de kort- en langdurende effectiviteit van de behandeling t.o.v. de standaardbehandeling.

3.4.3.2 Het nevenonderzoek

Na afronding van de inclusie van de MRCLEAN-studie is een registratiestudie (de MRCLEAN-R[30]) gestart. In deze studie worden – in ieder geval tot het einde van de voorwaardelijke toelating – gegevens over effectiviteit en complicaties opgenomen van alle patiënten die in Nederland intra-arterieel worden behandeld voor een acuut CVA. Het aantal patiënten dat op 31 december 2015 is geïncludeerd, bedraagt 705. Dit aantal is nu al hoger dan het aantal inclusies dat wordt verwacht (namelijk 500 patiënten).

3.4.3.3 Kwaliteitscriteria en indicatieprotocol

De beroepsverenigingen van neurologen en radiologen zijn gestart met het formuleren van kwaliteitscriteria voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren. Deze zullen wij betrekken bij de beoordeling, omdat deze naar verwachting een belangrijke rol spelen om gepast gebruik van de intra-arteriële behandeling in de dagelijkse praktijk zo veel mogelijk te waarborgen. Daarnaast hebben wij gevraagd om in het dossier een indicatieprotocol op te nemen, waarin is omschreven welke patiënten in aanmerking komen voor de interventie. Deze informatie hebben de zorgverzekeraars nodig om selectief en kwalitatief goede zorg in te kunnen kopen.

Vanwege het acute karakter van intra-arteriële thrombolyse (IAT) is de capaciteit en spreiding van de centra die de zorg verlenen een belangrijk aandachtspunt. Over dit punt is in november 2015 overleg gevoerd tussen de beroepsverenigingen, de onderzoekers en het Zorginstituut. De Nederlandse Vereniging voor Neurologie heeft toen weliswaar haar zorgen geuit over de landelijke dekking, maar tot op heden is niet komen vast te staan dat deze onvoldoende is. Uitbreiding van het aantal centra heeft in ieder geval niet plaatsgevonden.
Met het oog op de veiligheid van patiënten en het na te streven behandeleffect van IAT zijn, zoals gezegd, de beroepsverenigingen gestart met het opstellen van kwaliteitscriteria. Vereist is dat deze tijdig, voor afloop van het VT-traject, beschikbaar zijn. Indien IAT na afloop van de voorwaardelijke toelating verzekerde basiszorg blijft, kan op basis daarvan worden gekeken naar het eventueel toevoegen van centra voor de benodigde landelijke dekking.

3.4.4 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Er is voorafgaand aan de publicatie van de korte termijn gegevens van de MRCLEAN-studie een aantal negatieve studies verschenen. Na de publicatie van de MRCLEAN-studie zijn meerdere studies met positieve resultaten gepubliceerd, waarbij de grootte van de gevonden effecten uiteenloopt. De discrepantie tussen deze studies is mogelijk toe te schrijven aan verschillen in behandelprotocol, selectie van patiënten op basis van beeldvorming, gebruik van verbeterde mechanische thrombectomie devices en tijdsduur tussen het ontstaan van het herseninfarct en starten van de intra-arteriële behandeling. Er zijn tot nu toe nog geen resultaten over de lange termijn gepubliceerd.

[30] MR CLEAN: Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands. MR Clean-R.

3.4.5 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoeksgroep wordt door de voorwaardelijke toelating in staat gesteld de lange termijns uitkomsten van de interventie te analyseren en tevens een kosteneffectiviteitsanalyse uit te voeren. Dit levert veel waardevolle informatie op, niet alleen over de effecten van de behandeling maar ook over de implementatie van de behandeling in de huidige zorg. Wat betreft de lange termijns klinische uitkomsten zal de onderzoeksgroep de eerste zijn die hierover kan rapporteren. De groep is van mening dat Nederland hierdoor in een unieke positie wordt geplaatst wat betreft wetenschappelijk onderzoek in de neurologie. Ten slotte laat de onderzoeksgroep weten dat de periodieke samenkomsten (de klankbordgroepbijeenkomsten) waarin de betrokken partijen (ZonMw, ZN, patiëntenvereniging) vertegenwoordigd zijn als zeer nuttig worden ervaren voor het verdere verloop en de kwaliteit van het onderzoek. Gedurende deze bijeenkomsten wordt naast de methodologie, ook de verdere implementatie van de behandeling in Nederland besproken. Door de aanwezigheid van verschillende partijen binnen de zorg, wordt dit vanuit verschillende invalshoeken belicht. Dit zal er voor zorgen dat, als de interventie (kosten)effectief blijkt na twee jaar, de uiteindelijke implementatie op goede wijze zal verlopen.

3.4.6 *Conclusie m.b.t voortgang*

Het (kosten)effectiviteitsonderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de intra-arteriële behandeling van een acuut CVA, bevindt zich in de afrondingsfase. De inclusie van patiënten in de MRCLEAN-studie is beëindigd en de onderzoekers zijn gestart met het analyseren van de verzamelde gegevens en het opstellen van het eindverslag. De afspraak is dat zij dit eindverslag uiterlijk 1 juli 2016 aan ons overleggen, waarna wij zullen beoordelen of de zorg al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Hier zullen wij uiterlijk eind december 2016 – dus voordat de voorwaardelijke toelating tot het basispakket vervalt – uitsluitsel over geven of de intra-arteriële behandeling wel of niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Relevant is om op te merken dat een eventueel positief standpunt gepaard zal moeten gaan met waarborgen vanuit de beroepsgroep. Dat betreft een set van kwaliteitscriteria voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren en een indicatieprotocol waarin staat omschreven welke patiënten in aanmerking komen voor de interventie. De beroepsgroep heeft hiermee al een start gemaakt.

3.5 Behandeling door middel van transluminale endoscopische step-up benadering van een geïnfecteerde pancreasnecrose; voorwaardelijke toelating van 1 januari 2014 tot 1 januari 2018

3.5.1 *Achtergrondinformatie*

Per jaar krijgen ongeveer 3.500 patiënten in Nederland een acute pancreatitis. Bij 30% hiervan ontstaat necrose van de pancreas en/of het weefsel daaromheen. De ernstigste complicatie hierbij is infectie, in ongeveer 40% van de gevallen leidend tot overlijden en ernstige morbiditeit. Dit gaat gepaard met vaak langdurige opname op de intensive care en met hoge kosten. In Nederland gaat het om ongeveer 210 patiënten per jaar. De standaardbehandeling is een chirurgische step-up benadering, waarbij begonnen wordt met percutane drainage en als de patiënt niet opknapt vervolgens (zo minimaal mogelijke) chirurgie.
In enkele kleinere, niet-gerandomiseerde studies is een nieuwe benaderingswijze van de geïnfecteerde necrose onderzocht. Via een endoscoop (ingebracht via de slokdarm in de maag) wordt het abces aangeprikt, ontlast en er wordt een drainage katheter achtergelaten. Een volgende stap is om, als de patiënt niet herstelt, opnieuw via de endoscopische route en eventueel herhaaldelijk, het abces uit te

ruimen. Voordelen zijn dat de behandeling niet via de buikholte plaatsvindt en dat geen algehele anaesthesie nodig is. Het vermijden van de toegang via de buik heeft als grootste voordeel dat er geen kans bestaat op pancreasfistels, die vaak voor veel morbiditeit zorgen. Sinds 1 januari 2014 is de endoscopische step-up benadering voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. In de TENSION trial wordt de effectiviteit hiervan in vergelijking met de standaard chirurgische step-up benadering onderzocht.

3.5.2 Informatie over het hoofdonderzoek: de TENSION trial

De endoscopische step-up behandeling van geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis wordt in een gerandomiseerde gecontroleerde studie vergeleken met de chirurgische standaardbehandeling. Het primaire doel van de studie is het aantonen van een afname in mortaliteit/ernstige morbiditeit na zes maanden. Secundaire doelen zijn o.a. het vinden van verschillen in opnameduur op zowel de intensive care als de verpleegafdeling, kwaliteit van leven. Daarnaast wordt een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. De hypothese is dat de combinatie van mortaliteit en ernstige morbiditeit kan afnemen van ongeveer 40% naar 17%. Om dit te kunnen aantonen worden in totaal 98 patiënten geïncludeerd.

3.5.3 Voortgang

3.5.3.1 Het hoofdonderzoek

De inclusie binnen de TENSION trial is goed verlopen. Inmiddels hebben alle patiënten hun follow-up doorlopen en zijn de onderzoekers begonnen de resultaten te analyseren en daarover een eindverslag op te stellen voor het Zorginstituut. De verwachting is dat dit eindverslag, waaronder een actuele systematische review van de internationale literatuur, waarin de gegevens uit de TENSION-studie worden meegenomen, omstreeks 1 juli 2016 wordt uitgebracht. Het Zorginstituut zal vervolgens aan de hand daarvan beoordelen of de behandeling voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het streven is om deze beoordeling binnen een half jaar na ontvangst van het eindverslag af te ronden. Het beschikbaar komen van de resultaten en de beoordeling zullen dus ruimschoots voor de geplande einddatum van het voorwaardelijke toelatingstraject (31 december 2017) hun beslag krijgen.

3.5.3.2 Het nevenonderzoek

In maart 2015 is gestart met de inclusie van patiënten in de observationele studie. In deze studie worden de klinische gegevens van verzameld van de patiënten die met de nieuwe interventie worden behandeld. Het totaal aantal geïncludeerde patiënten bedroeg op 31 december 2015: 19 patiënten. Vanwege de start van de POINTER trial[31] - welke betrekking heeft op de timing van eerste drainage - is het aantal te includeren patiënten in de observationele studie beperkt. Toch gaat de inclusie gestaag door, aldus de onderzoekers.[32]

3.5.4 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Er is volgens de onderzoekers geen nieuwe high impact (inter-)nationale literatuur verschenen op het gebied van de endoscopische step-up behandeling bij deze groep

[31] POINTER: postponed or immediate catheter drainage of infected necrotizing pancreatitis. In de PIONTER-trial wordt de huidige strategie van zo lang mogelijk uitstellen van katheterdrainage vergeleken met een directe drainage strategie in patiënten met geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis. De drainage kan zowel endoscopisch (VT) als chirurgisch zijn. Dit hangt af van de locatie van de vochtcollectie, de mate van kapselvorming rond de vochtcollectie en de voorkeur van de behandelend arts.

[32] De behandeling blijft toegankelijk voor patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose, ofwel via de observationele studie of wel via de POINTER-studie. Overigens is het zo dat endoscopische en percutaan-chirurgische step-up interventies bij de deelnemende patiënten aan de POINTER-studie door de lokale afdeling/het deelnemend centrum worden betaald. De zorg aan patiënten in de POINTER-studie komt niet ten laste van de basisverzekering.

patiënten met geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis.

3.5.5 *Commentaar van de onderzoeksgroep*
De afronding van TENSION trial is in volle gang en verloopt volgens plan. Het uitvoeren van de POINTER trial als 'vervolg'-studie zorgt voor continuïteit in de bereikte centralisatie en specialisatie binnen de TENSION trial. Als gevolg van POINTER komen er relatief weinig patiënten in aanmerking voor inclusie in de observationele studie.

3.5.6 *Conclusie m.b.t. voortgang*
De verwachting is dat de resultaten van de TENSION trial omstreeks juli 2016 beschikbaar komen, waarna het Zorginstituut – binnen een half jaar daarna – zal beoordelen of de behandeling voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het is dus mogelijk dat het VT-traject eerder (omstreeks eind 2016) dan gepland (eind 2017) wordt afgerond en dat de voorwaardelijke toelating van de zorg eerder moet worden beëindigd. Indien dit aan de orde is, zullen wij daarover aan de minister advies uitbrengen.
Relevant is nog om op te merken dat een eventueel positief standpunt gepaard zal moeten gaan met een aantal waarborgen van de beroepsgroep. Dat betreft een set van kwaliteitseisen voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren en een indicatieprotocol waarin omschreven staat welke patiënten in aanmerking komen voor de interventie.

3.6 Het verrichten van een autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn; voorwaardelijke toelating van 1 januari 2014 tot 1 januari 2018

3.6.1 *Achtergrondinformatie*
De ziekte van Crohn is een chronische inflammatoire darmziekte, waarbij ontstekingen in vrijwel elk deel van het maagdarmstelsel kunnen ontstaan. De morbiditeit kan aanzienlijk zijn door het ontstaan van fistels, abcessen, herhaaldelijk chirurgisch ingrijpen, korte-darm (short-bowel) syndroom en complicaties aan lever- en galwegen. Ook komen ziekte-uitingen buiten het maagdarmstelsel voor, zoals ontstekingen van ogen, gewrichten en de huid. De incidentie van de aandoening is in Nederland 7/100.000 per jaar. Het gaat vaak om relatief jonge mensen. 24% van de patiënten met de ziekte van Crohn is arbeidsongeschikt.

De behandeling bestaat uit afweerremmende middelen zoals corticosteroïden azathioprine en methotrexaat. Tot de tweedelijns behandeling worden TNF-alfa remmers (zoals infliximab en adalimumab) gerekend. Deze middelen moeten vaak chronisch worden gebruikt en hebben elk hun eigen bijwerkingen. De tweedelijns-medicatie is bovendien kostbaar. Een klein deel van de patiënten reageert onvoldoende op de gebruikelijke medicatie en houdt (invaliderende) ziekteactiviteit.

Er zijn enkele case reports verschenen waaruit blijkt dat autologe stamceltransplantatie (ASCT) bij ernstige, therapierefractaire M. Crohn een grote kans op langdurige remissie geeft. Deze behandeling werd aanvankelijk alleen gebruikt bij kwaadaardige ziekten. Echter, de laatste jaren wordt deze behandeling meer en meer toegepast bij auto-immuunziekten. Na afname van de eigen stamcellen krijgt de patiënt chemotherapie; als het beenmerg 'leeg' is, worden de eigen stamcellen weer teruggegeven waarna de auto-immuun activiteit in principe verdwenen is. Dit is een éénmalige behandeling. Als de patiënt hierna in remissie komt, maakt dit chronische behandeling met dure immuunsuppressieve middelen overbodig. Daarnaast verwacht men dat de algemene gezondheidstoestand zodanig

verbetert dat sociale participatie waaronder werkhervatting weer mogelijk is. De behandeling is daarom potentieel kostenbesparend. Vanaf 2014 is de behandeling voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket.

3.6.2 *Informatie over het hoofdonderzoek*

Het gaat om een gering aantal patiënten, ongeveer 5 tot 10 per jaar, die 'uitbehandeld' zijn met de gebruikelijke therapie. Om deze redenen is gekozen voor een prospectieve niet-vergelijkende studie. De behandeling wordt uitgevoerd in één topklinisch ziekenhuis en één academisch ziekenhuis die hierbij intensief samenwerken. Patiënten die in aanmerking komen worden door een multidisciplinair expertpanel beoordeeld, voordat besloten wordt tot de behandeling. Het doel van de studie is om het klinische effect (remissiepercentage) van de autologe stamceltransplantatie na één jaar te evalueren. De ziekteactiviteit wordt gemeten met ziektespecifieke scoringssystemen. De inclusieperiode duurt ongeveer 2,5 jaar. Er zal een kosteneffectiviteitsanalyse worden verricht.

3.6.3 *Voortgang van het onderzoek*

Het project heeft aanloopproblemen ondervonden. Op het moment van het ingaan van de voorwaardelijke toelating (1 januari 2014) was het behandelprotocol nog niet definitief vastgesteld en was ook nog geen toestemming van de METC verkregen. Hierdoor startte de inclusie 6 maanden later. Vertraging in de inclusie is ook opgetreden vanwege de introductie van het nieuwe geneesmiddel vedolizumab (Entyvio®). Dit is een monoklonaal antilichaam dat geregistreerd is voor de behandeling van inflammatoire darmziekten en dat behandelaren graag eerst willen toepassen voordat zij hun patiënt verwijzen voor een autologe stamceltransplantatie.[33] Verder is na publicatie van de ASTIC trial in december 2015 ook (tijdelijk) gestopt met de behandeling (zie hierna). Ten gevolg van e.e.a. is de inclusie van patiënten achtergebleven. Volgens de onderzoekers was de situatie op 31 december 2015 als volgt: 11 patiënten zijn gescreend, 4 patiënten geïncludeerd, 5 patiënten staan op de wachtlijst en 2 patiënten zijn uitgesteld. De onderzoekers verwachten dat aan het einde van de inclusieperiode (juni 2016) ongeveer 8-10 patiënten geïncludeerd zullen zijn.

3.6.4 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Hiervoor is al vermeld dat eind 2015 de resultaten van een gerandomiseerde klinische studie (de ASTIC trial) gepubliceerd zijn waarin het effect van autologe stamceltransplantatie bij 45 patiënten met refractaire Crohn is onderzocht.[34] Deze studie, die qua inclusie- en exclusiecriteria, eindpunten en toxisch regime vergelijkbaar is met het onderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating, toont geen significant verschil tussen behandelde en niet behandelde groepen waar het gaat om het primaire eindpunt (langdurige ziekte remissie). Over de interpretatie van de gegevens uit de ASTIC trial en hoe die zich verhouden tot het Nederlandse onderzoek verbonden aan het VT-traject is overleg gaande tussen onderzoekers en het Zorginstituut. Verder is het zo dat de onderzoekers naar aanleiding van de publicatie van de ASTIC trial een melding hebben gedaan bij de METC. In juni 2016 vindt overleg plaats tussen onderzoekers en METC. Van het hierna volgend oordeel van de METC zullen de onderzoekers ons op de hoogte brengen.

De onderzoekers hebben er op geattendeerd dat er mogelijk gegevens beschikbaar

---

[33] De onderzoekers hebben in 2014 en 2015 in verband hiermee diverse acties ondernomen om de vertraagde inclusie te verbeteren. Onder andere is het project besproken bij de ICC (Dutch Initiative on Crohn and Colitis) vergadering met vertegenwoordigers van alle academische ziekenhuizen en enkele grote perifere ziekenhuizen. Inmiddels worden nu vanuit het gehele land patiënten aangemeld.

[34] Hawkey CJ et al, JAMA 2015,15;314(23):2524-34.

komen vanuit het Mount Sinai Hospital in New York. Dat ziekenhuis hanteert hetzelfde protocol als in het Nederlandse VT-traject wordt gevolgd. Voordeel daarvan is dat het in de toekomst wellicht mogelijk is om de resultaten van beide studies met elkaar te vergelijken.

3.6.5 *Conclusie m.b.t. voortgang*
De inclusie voor het onderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating van autologe stamceltransplantatie patiënten met ernstige, therapierefractaire ziekte van Crohn verloopt vanwege een aantal redenen niet goed. Het geplande aantal patiënten wordt mogelijk niet gehaald. Verder zijn er onderzoeksgegevens van de ASTIC trial beschikbaar gekomen die mogelijk impact hebben op voortzetting van de aan het VT-traject verbonden studie. Wij wachten de ontwikkelingen, m.n. de visie van de METC, voorlopig af.

3.7 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie; voorwaardelijke toelating van 1 april 2015 tot 1 oktober 2019

3.7.1 *Achtergrondinformatie*
Colorectaal carcinoom is de tweede meest voorkomende maligniteit. Per jaar wordt deze aandoening bij 1200 - 1500 patiënten in Nederland vastgesteld. Wanneer colorectaal carcinoom recidiveert is het buikvlies (peritoneum) de tweede meest frequente lokalisatie. Uitzaaiingen in de buikholte worden aangeduid met peritonitis carcinomatosa (PC). Onbehandeld is de mediane overleving bij patiënten met PC slechts vijf maanden en de winst van palliatieve systemische therapie lijkt beperkt. Ook wordt de kwaliteit van leven tot aan het overlijden vaak sterk negatief beïnvloed door ascites-vorming en darmobstructie. Slechts een kwart van de patiënten met PC na colorectaal carcinoom komt in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling middels cytoreductieve chirurgie van het buikvlies in combinatie met hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC). Deze behandeling gaat gepaard met aanzienlijke morbiditeit en 3% mortaliteit.

De combinatie van beperkte detectiemogelijkheden en de infauste (ongunstige) prognose maken dat er steeds meer aandacht komt voor adjuvante behandeling met HIPEC bij patiënten zonder zichtbare uitzaaiingen in de buikholte maar met een hoog risico hierop (stadium pT4NxM0). Hierdoor zou het risico op het uitgroeien van nog niet zichtbare peritoneale metastasen verkleind kunnen worden en is er geen cytoreductieve chirurgie van het peritoneum nodig, waardoor de kans op complicaties klein is en de ligduur kort is (1 tot 3 dagen). De effectiviteit van adjuvante HIPEC bij patiënten met een stadium pT4NxM0 is nog niet bewezen. Beschikbare literatuur laat zien dat adjuvante HIPEC (in aanvulling op de standaardbehandeling) bij stadium pT4NxM0 resulteert in een daling van de kans op PC van 25% naar 10%, oftewel een risicoreductie van 60%. Deze afname zal gezien de slechte prognose van PC een klinisch relevante overlevingswinst kunnen teweegbrengen. Daarnaast kunnen er kostenbesparingen zijn door vermindering van dure behandelingen voor PC of voor palliatie. Met ingang van 1 april 2015 is adjuvante HIPEC bij patiënten met een hoog risico op uitzaaiingen in de buikholte voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de duur van 4,5 jaar. In de COLOPEC studie wordt de (kosten)effectiviteit hiervan vergeleken met de standaardbehandeling.

3.7.2 *Informatie over het hoofdonderzoek: COLOPEC studie*
Adjuvante HIPEC gevolgd door standaard adjuvante systemische chemotherapie wordt in een gerandomiseerde gecontroleerde multicenter studie vergeleken met

alleen systemische chemotherapie. Het doel van de studie is het verkrijgen van gegevens over de effectiviteit van adjuvante HIPEC in het voorkómen van peritoneale metastasen bij patiënten met T4 of geperforeerd coloncarcinoom. Om dit te kunnen aantonen worden in totaal 176 patiënten gerandomiseerd (in 2 jaar). Primaire uitkomstmaat is de peritoneale recidief-vrije overleving na 18 maanden. Secundaire uitkomstmaten zijn incidentie PC, ziektevrije overleving, overall overleving, veiligheid, kwaliteit van leven en kosten. Daarnaast wordt een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

3.7.3 Voortgang

3.7.3.1 Het hoofdonderzoek:
De inclusie van patiënten voor het onderzoek is tijdig gestart en de inclusiesnelheid is hoger dan verwacht. Het totaal aantal inclusies bedroeg op 31 december 2015: 81 patiënten (verwachte aantal was: 66 patiënten). Voor enkele grote verwijzende centra is aanvullend lokale uitvoerbaarheid geregeld met het oog op hun betrokkenheid bij de follow-up en toediening van adjuvante chemotherapie in beide groepen.[35]
Bij één patiënt is een 'severe adverse event' (SAE) gemeld, welke echter geen verband bleek te hebben met de HIPEC behandeling. Er zijn ook geen aanwijzingen voor een toename van metastasen op afstand na HIPEC behandeling (2 patiënten in controlegroep en één patiënt behandeld met HIPEC).[36]

In de loop van vorig jaar bleek er onduidelijkheid te bestaan over de financiering van de diagnostische laparoscopie na 18 maanden in beide behandelarmen, die verricht wordt indien geen tekenen van peritonitis carcinomatosa op CT scan aanwezig zijn. Met het Zorginstituut en de NZa is inmiddels afgesproken dat deze diagnostische laparoscopie gedeclareerd kan worden bij de zorgverzekeraar onder de reguliere zorgactiviteit voor diagnostische laparoscopie (zorgproduct 29199-040).

3.7.3.2 Het nevenonderzoek:
Er zal geen nevenonderzoek worden verricht. De reden hiervoor is dat adjuvante HIPEC een potentieel toxische therapie is bij nog onbewezen effectiviteit.

3.7.4 Commentaar van de onderzoeksgroep
Het onderzoek is goed op gang is gekomen. Over de financiering van de diagnostische laparoscopie na 18 maanden in beide behandelarmen (zie paragraaf 3.7.3.1) is de gewenste duidelijkheid gekomen.

3.7.5 Ontwikkelingen in de internationale literatuur
Er zijn volgens de onderzoekers geen ontwikkelingen in de internationale literatuur geweest betreffende adjuvante HIPEC. Wel verwachten zij de resultaten van de Franse ProphyloCHIP RCT (NCT01226394). Ook in deze trial worden net als in de COLOPEC-studie patiënten met een geperforeerd coloncarcinoom geïncludeerd, maar de andere twee belangrijke groepen in de Franse studie zijn patiënten met reeds bewezen ovariummetastasen of lokaal gereseceerde peritoneale metastasen. Eigenlijk gaat het dan al om manifeste peritonitis carcinomatosa en is het de vraag in hoeverre de behandeling als 'adjuvant' kan worden betiteld. Na een periode van zes maanden adjuvante systemische chemotherapie wordt bij afwezigheid van peritoneaal metastasen tijdens een second look laparotomie gerandomiseerd tussen HIPEC en een controle arm zonder prophylactische HIPEC. De strategie van second

[35] De studie is gepromoot en in de publiciteit geweest, o.a. in tijdschriften (NtvG, NtvO, BMC Cancer), op websites (DCCG, WCP, kankeronderzoek.info), tijdens congressen (ESCP september 2015) en bij de patiëntvereniging.
[36] Deze van de onderzoekers verkregen informatie betreft de situatie in oktober 2015.

look laparoscopie of laparotomie kan worden gezien als een alternatief voor adjuvante HIPEC zoals toegepast in de COLOPEC-studie (direct/kort volgend op de resectie van de primaire tumor).[37]

Als de resultaten bekend zijn van de door de onderzoekers genoemde Franse studie, zal bezien moeten worden hoe die resultaten zich verhouden tot de COLOPEC-studie.

3.7.6 Conclusies en consequenties

Het (kosten)effectiviteitsonderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating van adjuvante HIPEC bij patiënten met coloncarcinoom en met een hoog risico op uitzaaiingen in de buikholte, verloopt goed. Het aantal geïncludeerde patiënten is op dit moment wat hoger dan verwacht. Verder is relevant dat de adjuvante HIPEC-behandeling tot nu toe veilig is gebleken.

3.8 Behandeling met belimumab (Benlysta®) van volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systematische lupus erythematodes met een hoge mate van ziekteactiviteit en een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling; voorwaardelijke toelating van 1 juli 2015 tot 1 juli 2019

3.8.1 Achtergrondinformatie

Systemische lupus erythematodes (SLE) is een ongeneeslijke auto-immuunziekte waarbij het lichaam antistoffen aanmaakt die zijn gericht tegen de eigen lichaamscellen (auto-antistoffen). B-lymfocyten spelen hierbij een belangrijke rol. De prevalentie van SLE in Nederland is ongeveer 4500 patiënten. Rond 8% van de patiënten met SLE (zo'n 357 patienten) heeft een hoge mate van ziekteactiviteit ondanks de standaardbehandeling. De gebruikelijke behandeling van SLE omvat als basis antimalariamiddelen soms in combinatie met NSAID's en/of corticosteroïden. Voor de meer ernstige vormen van SLE worden immunosuppressieve middelen toegepast. Belimumab is geregistreerd door de EMA als toegevoegde therapie bij volwassen patiënten met actieve, autoantilichaampositieve systemische SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks een standaardbehandeling. Het Zorginstituut heeft op 20 augustus 2012 geconcludeerd dat deze zorg niet voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Belimumab is vanaf 1 juli 2015 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket van de Zvw voor de duur van 4 jaar voor volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekte-activiteit en met een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling. Bij de VT is de indicatie voor belimumab dus beperkter dan de door de EMA geregistreerde indicatie.

3.8.2 Informatie over over het hoofdonderzoek

Tijdens de voorwaardelijke toelating wordt in Nederland een observationeel prospectief cohortonderzoek (DAiRE register[38]) uitgevoerd, waarbij de resultaten zullen worden vergeleken met de controlegroep uit de BLISS-52 en BLISS-76 trials. In dit onderzoek wordt belimumab in de dagelijkse praktijk in Nederland dus vergeleken met die van SLE patiënten die behandeld werden met placebo. Volgens de beroepsgroep komen 10 tot 40 patiënten per jaar in aanmerking voor behandeling. Het primaire doel van het onderzoek is om een klinisch relevant verschil van ten minste 19,8% (51,5% versus 31,7%) in het aantal responders

[37] Elias (AnnSurg 2011;254(2):289-93) diagnosticeerde eerder middels een second look laparotomie 1 jaar postoperatief in 23 van de 41 hoog risico patiënten peritoneaal metastasen in een subklinisch stadium.

[38] Dit staat voor: Dutch Auto-immune Register. Op dit moment nemen de acht universitair medische centra (UMC's) en drie niet-umc's deel aan dit register.

(zoals gemeten met de SLE Responder Index [SRI]) aan te tonen 26 weken na de start van de behandeling. Om dit te kunnen aantonen zullen er in totaal 84 patiënten in de studie geïncludeerd worden. Secundaire doelen zijn de SRI na 52 en 76 weken, de individuele componenten van de SRI (SELENA-SLEDAI, PGA, BILAG A en B), kwaliteit van leven, bijwerkingen, reden voor staken van de behandeling, verandering van corticosteroïd gebruik en kosteneffectiviteit. Het aanbevolen toedieningsregime is 10 mg/kg belimumab op dag 0, 14 en 28, gevolgd door toediening met 4-wekelijkse intervallen. De toestand van de patiënt moet voortdurend beoordeeld worden. Als er na zes maanden behandeling geen verbetering in de controle van de aandoening optreedt, moet discontinueren van de behandeling met belimumab overwogen worden. Naar schatting zullen 43 patiënten zullen responderen en 41 niet. Wanneer een patiënt niet kwalificeert als responder op basis van de uitkomsten op de SRI na 26 weken kan de behandeling worden gestaakt, dit naar oordeel van de behandelend arts. Er wordt uitgegaan van een gemiddelde behandelduur van twee jaar voor responders en negen maanden voor non-responders.

3.8.3 Voortgang

3.8.3.1 Het hoofdonderzoek

Volgens de onderzoeksgroep bedroeg het aantal patiënten dat op 31 december 2015 met belimumab was behandeld en was geïncludeerd in DAiRE: zes patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning. Deze ging uit van twaalf patiënten aan het einde van 2015. De oorzaken van het achterblijven van de patiënteninclusie zijn volgens de onderzoeksgroep tweeledig:

- Opstartproblemen van nieuwe centra aan het DAiRE register en het VT-traject. Deze opstartproblemen zijn inmiddels grotendeels opgelost.
- De inclusiecriteria die opgesteld zijn in het convenant voor het VT-traject belemmeren de patiënt-inclusie. Minder patiënten dan gedacht voldoen aan de inclusiecriteria.[39]

Teneinde de inclusiesnelheid te vergroten, wordt een monitor-verpleegkundige aangesteld. Daarnaast is dit punt besproken tijdens een klankbordbijeenkomst in januari 2016. Toen is afgesproken dat een mogelijk aanpassing van de inclusiecriteria besproken zal worden met de aan het convenant deelnemende partijen en met het Zorginstituut tijdens een volgende klankbordbijeenkomst.

3.8.3.2 Het nevenonderzoek

Na het sluiten van de inclusieperiode van het hoofdonderzoek zullen de data van met belimumab behandelde patiënten worden verzameld in DAiRE. Dit nevenonderzoek betreft in wezen een verlenging van het hoofdonderzoek. De schatting is dat in het nevenonderzoek, dat naar verwachting omstreeks 1 januari 2018 zal starten, gegevens worden opgenomen van 54 met belimumab behandelde patiënten.

3.8.4 Ontwikkelingen (in de internationale literatuur)

De fabrikant heeft laten weten dat men, n.a.v. van klinische studies die zijn gedaan naar de effectiviteit van de subcutane toediening van belimumab, van plan is om het geneesmiddel in subcutane vorm voor toelating tot de markt te laten registeren door de EMA. Na registratie zal men – zo is het voornemen – het Zorginstituut om een

[39] Met name de SELENA-SLEDAI en de serologische criteria worden genoemd als belemmerende factoren door de deelnemende centra (volgens een onder de deelnemende centra afgenomen vragenlijst). Er is een schatting gemaakt in de retrospectieve SLE database van het percentage patiënten dat in aanmerking zou komen volgens de inclusiecriteria, hier komt 5-6% uit. Volgens deze schattingen zijn er in de deelnemende DAiRE centra 35-42 patiënten die voldoen aan deze criteria, en in heel Nederland 67-81 patiënten.

beoordeling vragen van de subcutane toedieningsvorm en een herbeoordeling vragen van de intraveneuze toedieningsvorm. Mocht deze herbeoordeling positief uitpakken en de conclusie zijn dat de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', dan zal er geen reden meer zijn voor de huidige voorwaardelijke toelating van belimumab. Wij zullen te gelegener tijd – als daar aanleiding voor is – de minister hierover van advies dienen.

Verder zijn er gegevens beschikbaar gekomen over de effectiviteit van belimumab in de dagelijkse praktijk[40] en over de effectiviteit van belimumab op de lange termijn[41]. Deze gegevens zullen betrokken worden bij de eventuele herbeoordeling (zie alinea hiervoor).

3.8.5 Conclusies m.b.t. de voortgang

De inclusie van met belimumab behandelde patiënten met SLE is op gang gekomen, maar loopt wat achter op de planning. Er is op dit moment geen reden voor ongerustheid. De voorwaardelijke toelating loopt immers nog geen jaar. Bovendien zijn er maatregelen getroffen om de inclusie-snelheid te vergroten.
Het kan zijn dat een herbeoordeling van de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab door het Zorginstituut – mocht die aan de orde zijn – consequenties heeft voor het VT-traject. Wij zullen de minister daar dan over informeren/adviseren. Vooralsnog wachten wij de verdere ontwikkelingen af.

3.9 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV; voorwaardelijke toelating van 1 juli 2015 tot 1 juli 2019

3.9.1 Achtergrondinformatie

Melanoom is een kwaadaardige aandoening uitgaande van de pigment producerende huidcellen. Uitgezaaid melanoom stadium IIIC en IV[42] komt in Nederland voor bij 700-900 patiënten per jaar en de gemiddelde overleving is minder dan 1 jaar. Voor de behandeling zijn verschillende geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar (o.a. ipilimumab). De klinische effecten van deze middelen doen zich echter alleen bij kleine patiëntengroepen voor en de middelen hebben soms ernstige bijwerkingen.

De nieuwe behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten (TILs) maakt gebruik van eigen afweercellen (T-lymfocyten) van de patiënt. Het werkingsmechanisme van eigen afweercellen berust op hun vermogen om tumorcellen gericht te doden. De behandeling is als volgt: uit een metastase van het melanoom worden T-lymfocyten geïsoleerd en vervolgens in een laboratorium opgekweekt tot er grote aantallen zijn. Na deze expansie worden de eigen cellen vervolgens aan de patiënt teruggegeven via een infuus. Hieraan voorafgaand wordt de patiënt behandeld met chemotherapie, om fysiek ruimte te maken voor de TILs. Na de infusie wordt hoge dosis interleukine 2 toegediend als groei- en overlevingsfactor voor de TILs. De behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten is vanaf 1 juli 2015 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet voor de duur van 4 jaar.

3.9.2 Informatie over het hoofdonderzoek

De effectiviteit van tumor infiltrerende lymfocyten wordt in een gerandomiseerde

---

[40] De resultaten van deze observationele data zijn beschikbaar via de GSK website: www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117295, www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117214, www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200883.

[41] De long-term follow-up studie van belimumab is gepubliceerd in The Journal of Rheumatology 2014; 41(2): 300-309.

[42] Inoperabel met uitzaaiingen voorbij de regionale lymfeklieren.

gecontroleerde multi-center studie vergeleken met die van het geneesmiddel ipilimumab bij volwassenen met uitgezaaid melanoom stadium IIIC en IV.[43] Het onderzoek heeft als doel om aan te tonen dat 6 maanden na de behandeling het percentage patiënten zonder progressie van de tumor met 25% is toegenomen bij patiënten die behandeld zijn met TIL t.o.v. patiënten die behandeld zijn met ipilimumab. Secundaire uitkomstmaten zijn overleving, responsduur, bijwerkingen en kosteneffectiviteit. De groepsgrootte benodigd voor de studie bedraagt 168 patiënten. Daarvan zullen circa 50 patiënten in Nederland worden behandeld en in de studie worden geïncludeerd. De rest van de patiënten zullen door de bij de studie betrokken buitenlandse centra worden geïncludeerd.

De duur van de inclusie in het hoofdonderzoek - bij een VT van 4 jaar - is naar verwachting maximaal 2,5 jaar. Het kan zich voordoen dat de buitenlandse centra uiteindelijk minder patiënten includeren dan is afgesproken. In dat geval zullen er in Nederland meer patiënten moeten worden geïncludeerd om het benodigd aantal patiënten in het hoofdonderzoek alsnog te halen. In verband hiermee heeft de minister van VWS partijen laten weten dat zij zo nodig een verzoek om verlenging van het VT-traject met een half jaar kunnen indienen bij de minister en dat zij dan zal bezien of dat verzoek gehonoreerd kan/zal worden.

3.9.3 Voortgang

3.9.3.1 Het hoofdonderzoek

Begin dit jaar bedroeg het aantal in de studie geïncludeerde patiënten: 22. Twaalf van deze patiënten zijn behandeld in Nederland en tien patiënten in Denemarken. Van alle in Nederland met tumorinfiltrerende lymfocyten behandelde patiënten, konden voldoende lymfocyten worden gekweekte en weer worden terug gegeven aan de patiënten. Deze groep patiënten heeft de behandeling, die gemiddeld twee à drie weken in beslag neemt, goed doorstaan. Veel van de bijwerkingen waren verwacht en goed te behandelen met ondersteunende maatregelen.

In 2015 zijn PD-1 remmers[44] beschikbaar gekomen, waardoor de inclusie van patiënten in het hoofdonderzoek langzamer verloopt dan was bedoeld. De meeste patiënten zullen namelijk pas in aanmerking komen voor behandeling met TIL of ipilimumab (en daarmee voor inclusie voor het hoofdonderzoek) nadat zij de behandeling met een PD-1 remmer hebben afgerond. De onderzoeksgroep verwachten dat de inclusie van patiënten in 2016 zal aantrekken.

3.9.3.2 Het nevenonderzoek

Er zal een nevenonderzoek gestart worden op het moment dat patiënten met een indicatie voor de interventie niet meer kunnen deelnemen aan het hoofdonderzoek omdat de inclusie is afgerond. De inschatting is dat het nevenonderzoek maximaal 1,5 jaar zal lopen en dat er maximaal 50 patiënten aan het nevenonderzoek zullen deelnemen. Er zal gestart zal worden met één behandelcentrum. Dit wordt uitgebreid naar meer centra, indien de capaciteit van één centrum niet voldoende is om alle patiënten in Nederland te behandelen.

3.9.4 Commentaar van de onderzoeksgroep

De onderzoekers geven aan dat het is nog te vroeg is om te beoordelen of het project in de geplande periode afgerond zal kunnen worden, maar dat men zich er optimaal voor inspant om de inclusie te verhogen. Men doet dat door aan de studie

[43] De RCT wordt uitgevoerd door een internationaal consortium: het Nederlandse Antoni van Leeuwenhoek (AVL) in samenwerking met een universitair ziekenhuis in Denemarken en in Manchester.
[44] Zoals pembrolizumab (Keytruda®) en nivolumab (Opdivo®),

nationaal bekendheid te geven.[45]

3.9.5 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Op dit moment zijn er volgens de onderzoekers geen andere academische onderzoeksgroepen die een fase III studie met TIL therapie gaan uitvoeren. Wel is er over TIL-behandelingen gepubliceerd voor andere indicaties dan melanoom. Deze laten zien dat een deel van de patiënten een goede uitkomst heeft.

Veder is het zo dat onderzoekscentra op dit moment evalueren of de combinatie van een PD-1 remmer en ipilimumab effectiever is dan monotherapie.[46] Dit zou ertoe kunnen leiden dat in de toekomst in de Nederlandse klinische praktijk monotherapie met ipilimumab niet meer wordt gegeven, hetgeen gevolgen kan hebben voor de inclusie van patiënten voor het aan de voorwaardelijke toelating gekoppelde onderzoek. Dit is een aandachtspunt in de komende periode.

3.9.6 Conclusie m.b.t. voortgang

Het (kosten)effeciviteitsonderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating van de behandeling met tumorinfiltrerende lymfocyten bij patiënten met uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV is op gang gekomen. Omdat de inclusie van patiënten eerder is gestart dan de inwerkingtreding van de voorwaardelijke toelating[47], is het totaal aantal geïncludeerde patiënten begin dit jaar wel op voldoende peil. Verder verwachten wij dat de inclusie in 2016 aan zal trekken mede als gevolg van de inspanningen van de onderzoeksgroep. Deze zal het aantal inclusies goed blijven monitoren.

3.10 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie; voorwaardelijke toelating van 1 oktober 2015 tot 1 april 2020

3.10.1 Achtergrondinformatie

In Nederland worden jaarlijks bij 14.000 vrouwen en 100 mannen de diagnose invasief mammacarcinoom gesteld. Steeds meer vrouwen maken gebruik van de mogelijkheid tot een borstreconstructie na een borstverwijderingsoperatie ter behandeling van borstkanker. In Nederland gaat het om ongeveer 15% (2.000 vrouwen) per jaar. Bij borstreconstructies na borstamputatie is er keuze tussen alloplastische borstreconstructies (met kunstmateriaal) en autologe borstreconstructies (met eigen weefsel). Autologe vettransplantatie (AFT) betreft een nieuwe reconstructietechniek waarbij gebruik wordt gemaakt van eigen vetcellen als transplantaat in de borst. Met ingang van 1 oktober 2015 is de AFT borstreconstructietechniek voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de duur van 4,5 jaar. In de BREAST trial wordt de effectiviteit hiervan in vergelijking met de alloplastische borstreconstructie techniek onderzocht.

3.10.2 Informatie over het onderzoek: de BREAST trial

Het hoofdonderzoek bestaat uit een multicenter gerandomiseerde studie van AFT

---

[45] Zo heeft men inmiddels de volgende acties ondernomen:
- publicatie van artikel in het Nederlands Tijdschrift voor Oncologie (jaargang 12, nummer 3, mei 2015)
- publicatie van artikel in Oncologica (jaargang 32, nummer 4, december 2015)
- presentaties op meerdere symposia en congressen (onder andere Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie, november 2015 en First joint Belgium & Netherlands Meeting on Translational Research & Patient Care in Advanced Melanoma, december 2015)
- contact opgenomen met andere melanoomcentra in Nederland voor het verwijzen van patiënten
- inclusiecriteria verbreed door ook patiënten te includeren die een melanoom hebben van onbekende oorsprong (unknown primary tumor).

[46] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030.

[47] De kosten van de behandeling van deze patiënten zijn niet ten laste van de basisverzekering gekomen.

versus de standaardbehandeling (borstimplantaten). AFT wordt toegepast in combinatie met een externe weefselexpander (BRAVA systeem).
Doel van de studie is om een klinisch relevante verhoging van ten minste negen punten op kwaliteit van leven aan te tonen één jaar na de laatste behandeling. Secundaire uitkomstmaten zijn borstvorm, borstvolume, esthetisch resultaat, complicaties en kosteneffectiviteit. Er zullen in totaal 196 patiënten in het hoofdonderzoek worden geïncludeerd, waarvan 50% zal worden behandeld met de standaardbehandeling en 50% AFT zal krijgen.

Omdat het risico bestaat dat onvoldoende patiënten gaan deelnemen aan het onderzoek, hebben partijen met elkaar afgesproken de voortgang van het hoofdonderzoek vier keer in plaats van twee keer per jaar te monitoren.

3.10.3 Voortgang

3.10.3.1 Het hoofdonderzoek

Volgens informatie van de onderzoeksgroep is de inclusie van patiënten voor de BREAST trial in de loop van november 2015 goed op gang gekomen. Dit is iets later dan de geplande startdatum van 1 oktober 2015. Dit werd veroorzaakt doordat er eerst nog noodzakelijke voorbereidingen bij de deelnemende centra moesten plaatsvinden. Het aanbod aan patiënten loopt gelijk met de verwachtingen. Het totaal aantal patiënten dat op 31 december 2015 geïcludeerd was, bedraagt 9 patiënten.

De onderzoekscentra geven aan dat er voldoende aanbod lijkt te zijn aan patiënten die bereid zijn om deel te nemen aan de studie. De meeste van deze patiënten hebben de mastectomie reeds achter de rug en besluiten dus een secundaire borstreconstructie te ondergaan in plaats van een primaire reconstructie. Dit betekent voor de studie dat er pas vanaf januari 2016 patiënten binnen studieverband geopereerd zijn of zullen worden.

3.10.3.2 Het nevenonderzoek

Partijen hebben afgesproken dat er geen nevenonderzoek zal worden opgezet. Omdat AFT vooralsnog niet bewezen (kosten)effectief is t.o.v. huidige alternatieve reconstructietechnieken én er voldoende aanbod is van alternatieve reconstructietechnieken die voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', wil men terughoudend zijn met het op ruime schaal aanbieden van AFT.

3.10.4 Commentaar van de onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep attendeert op het Discrete Choice Experiment (DCE). Dat betreft een onderzoek bij vrouwen met borstreconstructie waarbij aan de hand van een vragenlijst wordt onderzocht welke kenmerken bepalen voor welke reconstructietechniek een patiënte uiteindelijk zal kiezen. De DCE is gepland om in de tweede helft van 2016 te starten.

3.10.5 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Er hebben zich volgens de onderzoeksgroep geen relevante ontwikkelingen m.b.t. volledige borstreconstructie middels externe pre-expansie en AFT voorgedaan in de internationale literatuur.

3.10.6 Conclusies m.b.t. de voortgang

De voorwaardelijke toelating van autologe vettransplantatie bij borstreconstructie is het laatste kwartaal van 2015 ingegaan en loopt dus nog niet zo lang. Het aan de voorwaardelijke toelating verbonden (kosten)effectiviteitsonderzoek is goed op gang gekomen. Er zijn op dit moment geen aanwijzingen dat inclusie van patiënten zal

stagneren. Een aandachtspunt is wel nog dat na afloop van de hoofdstudie de behandeling (tijdelijk) niet meer beschikbaar zal zijn ten laste van de basisverzekering. Vroegtijdige communicatie hierover met patiënten en behandelaren is van belang.

3.11 Overall conclusie m.b.t. voortgang van de negen besproken VT-trajecten

De voortgang van de VT-trajecten kunnen wij op basis de vorige hoofdstukken als volgt samenvatten:

- De termijn van voorwaardelijke toelating van één traject is inmiddels verstreken. Dit traject is succesvol verlopen in die zin dat wij op basis van de in de periode van voorwaardelijke toelating verzamelde gegevens een standpunt hebben kunnen innemen. Dit betreft het VT-traject: anesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken bij chronische aspecifieke rugklachten.
- Drie trajecten verlopen goed en zijn in de afrondingsfase. De verwachting is dat wij uiterlijk eind dit jaar een standpunt kunnen innemen op basis van de verzamelde gegevens. Dit betreft de VT-trajecten: percutane renale denervatie bij therapieresistente hypertensie, IAT bij acuut CVA en endoscopische step-up behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose. Voor dit laatste onderwerp geldt dat door het eerder beschikbaar komen van de onderzoeksgegevens de voorwaardelijke toelating mogelijk ongeveer een jaar eerder kan worden beëindigd. Indien dit aan de orde is, zullen wij de minister hierover van advies dienen.
- Vier VT-trajecten zijn vorig jaar gestart en lopen dus nog niet erg lang. De voortgang bij deze trajecten is tot nog toe goed. Dit betreft de VT-trajecten: adjuvante HIPEC bij coloncarcinoom, borstreconstructie na borstkanker met AFT, belimumab bij SLE-patiënten en behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom. Voor de twee laatst genoemde onderwerpen verloopt de inclusie wat trager dan verwacht. Van stagnatie kan in deze fase niet worden gesproken. Voor deze twee trajecten noemen wij in de rapportage wel mogelijke ontwikkelingen die impact zouden kunnen hebben op de voortgang van het onderzoek en de voorwaardelijke toelating. Doet zich dat daadwerkelijk voor dan zullen wij de minister daarvan op de hoogte stellen/van advies dienen
- Bij één onderwerp (het VT-traject: autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn) verloopt de inclusie voor de studie niet goed. Verder zijn er onderzoeksgegevens beschikbaar gekomen die wellicht impact hebben op de voortzetting van de aan het VT-traject verbonden studie. In verband daarmee hebben de onderzoekers zich gewend tot de METC. Wij wachten de verdere ontwikkelingen, m.n. de visie van de METC, vooralsnog af.

4 Kostenraming VT-trajecten 2015

De minister van VWS heeft voor de financiering van de VT-trajcten middelen gereserveerd in het budgettair kader zorg (BKZ)[6]. In de onderstaande tabel geven wij op verzoek van VWS een overzicht van de kosten in 2015 van de VT-trajecten die in 2015 gaande waren. Het betreft de kosten op basis van de geschatte kostprijzen en aantallen patiënten. Gezien het ontbreken van unieke zorgproducten is meting van het werkelijke aantal verrichtingen en kosten niet mogelijk.

VT-trajecten 2015	**Kosten van behandeling in 2015**
Anesthesiologische pijnbestrijdingstech-nieken bij aspecifieke lage rugklachten	**€4.608.000** hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: €4.608.000
Percutane renale denervatie bij therapieresistente hypertensie	**€120.000** hoofdonderzoek: €120.000 nevenonderzoek: €0
Intra-arteriële thrombolyse bij herseninfarct	**€7.014.750** hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: €7.014.750
Transluminale endoscopische step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose	**€52.500** hoofdonderzoek: €5.000 nevenonderzoek: €47.500
Autologe stamceltransplantatie bij ernstige therapierefractaire morbus Crohn	**€50.000** hoofdonderzoek: €50.000 nevenonderzoek: €0
Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij coloncarcinoom	**€308.278** hoofdonderzoek: €308.278 nevenonderzoek: nvt
Behandeling met belimumab van volwassen patiënten met actieve SLE	**€41.812** hoofdonderzoek: €41.812 nevenonderzoek: €0
Tumorinfiltrerende lymfocyten bij uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV	**€62.000** hoofdonderzoek: €62.000 nevenonderzoek: €0
Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie	**€0** hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: nvt.

5 Knel- en aandachtspunten voor evaluatie voorwaardelijke toelating in 2018 en verbeterpunten op korte termijn

5.1 Inleiding

Hierna geven wij een overzicht van de knel- en aandachtspunten die in de loop van de jaren in de uitvoering van de VT-trajecten aan het licht zijn gekomen. Van sommige van deze punten hebben wij al in eerdere rapportages melding gemaakt. In verband hiermee heeft de minister van VWS vorig jaar aan de Tweede Kamer toegezegd om een gespreksronde met veldpartijen te organiseren om na te gaan of op korte termijn verbeteringen/vereenvoudigingen kunnen worden aangebracht in de uitvoering van de voorwaardelijke toelating. De gespreksronde hierover heeft op uitnodiging van VWS in de eerste helft van 2016 plaatsgevonden. De minister heeft onlangs, in haar brief van 20 mei jl. over het Zvw-pakket 2017, aan de Tweede Kamer laten weten dat zij in haar reactie op het onderhavige voortgangsrapport de Tweede Kamer een integrale terugkoppeling zal doen toekomen van de opbrengst van de gespreksronde en een verbeteragenda voor het instrument voorwaardelijke toelating op korte termijn.

De knel- en aandachtspunten die wij hierna noemen kunnen betrokken worden bij de genoemde verbeterslag op korte termijn resp. bij de evaluatie van het huidige systeem van voorwaardelijke toelating die voorzien is in 2018.[48]

5.2 Knelpunten en aandachtspunten

5.2.1 Knel-/aandachtspunten samenhangend met gekozen vormgeving

De minister van VWS streeft met het instrument voorwaardelijke toelating twee doelen na: snelle toegang voor verzekerden tot veelbelovende interventies en binnen afzienbare tijd duidelijkheid over de (kosten)effectiviteit van de betreffende interventies. Dit wordt gerealiseerd door de veelbelovende interventie tijdelijk als te verzekeren prestatie aan het basispakket toe te voegen, maar wel met de restrictie dat de verzekerde de zorg alleen vergoed krijgt als deze deelneemt aan onderzoek. Met onderzoek wordt bedoeld het 'hoofdonderzoek' (veelal een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek), dat antwoord kan geven op de pakketvraag (voldoet de interventie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'?). Vanwege het andere doel (snelle toegang voor verzekerden tot veelbelovende zorg) vindt de minister het in principe gewenst dat verzekerden die niet de mogelijkheid hebben om aan het hoofdonderzoek mee te doen, wel de interventie (vergoed) kunnen krijgen onder de voorwaarde dat men deelneemt aan een nevenonderzoek (een observationele studie of patiëntenregistratie) dat in samenwerking met het hoofdonderzoek wordt opgezet en verricht.[49]

Er is dus voor gekozen om de te onderzoeken veelbelovende interventies – onder bepaalde voorwaarden - als aanspraak voor verzekerden aan het basispakket toe te

[48] Wat betreft de evaluatie in 2018: zie de brief aan de Tweede Kamer van 10 juni 2014: Tweede Kamer, vergaderjaar 2013-2014, 32620, nr. 122. Daarin zegt de minister de Tweede Kamer toe om in 2018 een evaluatie toe te sturen over de ervaringen die tot dan toe met het instrument voorwaardelijke toelating tot het basispakket is opgedaan en wat dit betekent voor de structurele vormgeving

[49] Zie Tweede Kamer, vergaderjaar 2013-2014, 32620, nr. 122. De minister vermeldt daarin onder meer het volgende: "Het gaat dan met name om de situatie dat het onderzoek 'vol' zit of dat patiënten niet aan de criteria voor deelname aan het onderzoek voldoen. Het gaat daarbij niet om de 'zorginhoudelijke' criteria, maar criteria zoals het spreken van de Nederlandse taal of het beschikken over een computer." Dit betekent dat de capaciteit in het nevenonderzoek in beginsel voldoende moet zijn om alle patiënten die voldoen aan de zorginhoudelijke criteria – dus in aanmerking zou kunnen komen voor de voorwaardelijk toe te laten interventie – ook daadwerkelijk te behandelen.

voegen. Veel van de (uitvoerings)problemen worden door die keuze veroorzaakt. Wij lichten dit hierna verder toe.

5.2.1.1 Nevenonderzoek niet mogelijk

Het op ruime schaal aanbieden van de voorwaardelijk toegelaten zorg, waarvan de effectiviteit nog niet vaststaat, kan medisch gezien onverantwoord zijn. Het starten van een nevenonderzoek is dan ook niet altijd aan de orde; zoals bij de onderzoeken naar autologe vettransplantaties bij borstreconstructie na borstkanker en adjuvante HIPEC bij coloncarcinoom. Consequentie is dan wel dat na afloop van de inclusie voor het hoofdonderzoek de behandeling (tijdelijk) niet meer beschikbaar is voor verzekerden ten laste van de basisverzekering, terwijl de voorwaardelijke toelating van de zorg nog wel enige tijd doorloopt. Dit kan tot verwarring en onbegrip bij verzekerden en zorgaanbieders leiden.

5.2.1.2 Deelname aan nevenonderzoek niet mogelijk

Wordt er wel een nevenonderzoek opgezet, dan start dat onderzoek meestal nadat de inclusie van het hoofdonderzoek is gestopt. In het nevenonderzoek worden de gegevens verzameld van de verzekerden die niet hebben kunnen deelnemen aan het hoofdonderzoek (omdat de inclusie van het hoofdonderzoek is beëindigd) of die wel hebben deelgenomen aan het hoofdonderzoek, maar gerandomiseerd zijn voor de controle-arm van het hoofdonderzoek. Deze verzekerden kunnen volgens de regelgeving de voorwaardelijk toegelaten zorg (alsnog) na afloop van de inclusie van het hoofdonderzoek ten laste van de basisverzekering ontvangen. Het kan zich echter voordoen dat een verzekerde toch niet meer in aanmerking komt voor de voorwaardelijk toegelaten interventie, omdat er geen medisch noodzaak meer voor die behandeling; zoals bij onderzoek naar de effectiviteit IAT of TIL. De behandeling van de verzekerde in de controle-arm kan er immers toe hebben geleid dat zijn/haar klachten zijn verholpen (bv. bij de BREAST onderzoek na borstreconstructie met kunstmateriaal).

5.2.1.3 Opbrengst nevenonderzoek gering

De voorwaardelijke toelating tot het basispakket dient ertoe om gegevens van hoge kwaliteit te verzamelen, waarmee het mogelijk wordt om een gefundeerd oordeel te geven over de vraag of de te onderzoeken interventie deel kan uitmaken van het basispakket.[50] Meestal zal het dan gaan om een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (een RCT), waarin de interventie wordt vergeleken met de standaardzorg. Voor de patiënten die niet kunnen deelnemen aan de RCT wordt in het VT-traject vaak een observationele studie of patiëntenregistratie opgezet (een nevenonderzoek). Dergelijke studies kunnen op zich nuttige informatie geven over bijvoorbeeld complicaties op langere termijn of professionals aanknopingspunten geven voor verder onderzoek. Zij kunnen echter in de regel niet doorslaggevend zijn bij het oordeel over 'de stand van de wetenschap en praktijk' (vanwege de kwaliteit van het op die manier verkregen bewijs over effectiviteit) en hebben wat dat betreft eigenlijk geen toegevoegde waarde.

Verder is relevant dat bij de meeste VT-trajecten het nevenonderzoek qua kosten van zorg wel de grootste omvang heeft in vergelijking met het hoofdonderzoek; zoals bij het MINT onderzoek en MRCLEAN onderzoek. Budgetoverschrijdingen zullen daarom – mochten die zich voordoen – vooral veroorzaakt worden door de nevenonderzoeken. Budgetoverschrijdingen kunnen er uiteindelijk toe leiden dat minder trajecten – en dus minder veelbelovende interventies - in aanmerking zullen komen voor voorwaardelijke toelating.

[50] Het Zorginstituut is daarbij gebonden aan de beoordelingsmethodiek voor 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

5.2.1.4 Afrekenen medisch specialistische zorg via DBC-systeem

Het declaratieverkeer tussen zorgaanbieders en zorgverzekeraars betreffende de voorwaardelijke toegelaten medisch specialistische interventies verloopt via het DBC-systeem. Door het ontbreken van unieke zorgproducten voor de voorwaardelijk toegelaten interventies is het voor zorgverzekeraars lastig om te controleren of de interventie terecht wordt gedeclareerd (namelijk alleen bij de juiste indicatie en voorwaarden). Dit is een probleem dat vanaf het begin van het voorwaardelijke toelatingsprogramma speelt. Met de NZa is inmiddels afgesproken dat er vanaf 2017 unieke codes voor voorwaardelijk toegelaten zorg worden gerealiseerd. Een zorgverzekeraar krijgt hierdoor betere mogelijkheden om controles uit te voeren. Ook wordt het mogelijk om de aantallen verrichtingen te achterhalen, waardoor de jaarlijkse kostenramingen t.b.v. de voortgangsrapportage nauwkeuriger kunnen plaatsvinden.

5.2.1.5 Uitbreiding pakket met voorwaardelijke toelating: vier keer per jaar

De minister kan vier keer per jaar besluiten om (door aanpassing van de regelgeving) een interventie voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket. Dit is om een aantal redenen lastig voor zorgverzekeraars:

- De polissen waarin ook de voorwaardelijk toegelaten zorg als verzekerde prestatie opgenomen moet worden, wordt in beginsel één keer per jaar – per 1 januari – gewijzigd. Voorwaardelijke toelating meerdere keren per jaar, betekent dat zorgverzekeraars ook een paar keer per jaar de polissen moeten aanpassen of een zodanige polisaanspraak moeten formuleren dat een tussentijdse polisaanpassing wordt voorkomen. Uiteraard moet in dit laatste geval voor verzekerden makkelijk zijn terug te vinden (bijv. op de website) welke zorg per en tot wanneer en onder welke voorwaarden voorwaardelijk is toegelaten tot het basispakket.
- Zorginkoop vindt in beginsel ook één keer per jaar plaats. Wordt een interventie in de loop van het jaar voorwaardelijk toegelaten, dan moeten de zorgverzekeraars alsnog de inkoop van die zorg realiseren.
- De afrekening van voorwaardelijke toegelaten medisch specialistische zorg vindt plaats met - bij voorkeur - unieke declaratiecodes in het DBC-systeem. Dit zal de NZa per voorwaardelijke toelating apart moeten regelen. Dit vergt enige tijd en de unieke declaratiescodes zullen – zeker als de voorwaardelijke toelating in de loop van het jaar ingaat – meestal niet tijdig beschikbaar zijn.

Wat de zorginkoop betreft: een aantal onderzoekers van VT-trajecten hebben bij het Zorginstituut aangeven dat de prijsonderhandelingen met zorgverzekeraars om een aantal redenen moeizaam verlopen (discussies over prijsonderbouwing en over hoogte omzetplafonds).

5.2.1.6 Extra kosten bij onderzoek in VT-traject

Het doet zich voor dat voor het doen van het onderzoek in een VT-traject extra diagnostiek moet worden ingezet of extra consulten nodig zijn; zoals bij het onderzoek naar adjuvante HIPEC bij coloncarcinoom. Die extra zorg behoort meestal wel tot de te verzekeren prestaties van de Zvw. Er bestaat echter voor de behandeling van de individuele patiënt strikt genomen geen medische noodzaak voor die extra zorg. De zorg is – zoals gezegd – in wezen uitsluitend nodig voor het genereren van goede onderzoeksgegevens. Wij hebben ons op het standpunt gesteld dat deze extra zorg inherent is aan de voorwaardelijke toelating van de interventie waarvoor effectiviteitsonderzoek wordt uitgevoerd en dat de kosten ervan dan ook voor rekening van de Zvw gebracht kunnen worden met gebruikmaking van de reguliere declaratiemogelijkheden. Dit laatste maakt het wel zeer lastig en arbeidsintensief om die extra kosten in kaart te brengen.

5.2.1.7 Overgang fase voorwaardelijke toelating naar reguliere fase: niet flexibel

De voorwaardelijke toelating van een interventie heeft in de regelgeving altijd een 'harde' einddatum. Het is noodzakelijk dat er in ieder geval uiterlijk vlak voor die datum duidelijkheid is over de vraag of de interventie wel/niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' (en wel/niet onder de dekking van de basisverzekering blijft vallen). Dit betekent dat in de periode waarin de voorwaardelijke toelating nog loopt de standpuntbepaling door het Zorginstituut moet plaatsvinden. Door omstandigheden, zoals vertraging in (aanlevering van gegevens uit) het onderzoek of publicatie van relevante literatuur/studies, kan het lastig of zelf niet mogelijk zijn voor het Zorginstituut om deze 'harde' einddatum te halen. De verzekeringsstatus van de interventie is dan gedurende enige tijd onduidelijk, met alle gevolgen van dien.

Ook indien het wel lukt om voor de einddatum van de voorwaardelijke toelating een standpunt vast te stellen, zal er niet altijd een soepele overgang zijn naar de nieuwe situatie. Voor patiënten, zorgaanbieders en zorgverzekeraars wordt immers pas heel laat duidelijk of de interventie wel of niet tot het basispakket blijft behoren. Hoewel verzekerden bij aanvang van het traject erop zijn gewezen dat de interventie mogelijk na enige tijd uit het verzekerde pakket verdwijnt, zal bij een negatief standpunt de zorgvuldigheid soms toch gebieden dat er voorzien wordt in een redelijk afbouwtraject voor lopende behandelingen. Dat zal met name aan de orde zijn als de voorwaardelijk toegelaten zorg niet een eenmalige interventie betreft, maar bijvoorbeeld meerdere injecties nodig zijn voor een optimaal behandeleffect. Mogelijk kan dit (gedeeltelijk) worden ondervangen door in het convenant dat tegenwoordig voorafgaand aan een VT-traject moet worden opgesteld, afspraken te laten vastleggen over de 'exitstrategie' in geval de interventie vanwege een negatief standpunt van het Zorginstituut niet langer in het basispakket zit. Of dit werkelijk zo is, zal in de toekomst nog moeten blijken.

Eén VT-onderwerp is inmiddels afgerond. Dat betreft de anesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken bij patiënten met chronische aspecifieke rugklachten (de MINT-studie). Het is de onderzoekers gelukt om de voor de beoordeling vereiste onderzoeksgegevens op tijd aan het Zorginstituut aan te leveren. Men heeft zich er wel over beklaagd dat de onderzoeksgroep vanwege het krappe tijdpad (te) weinig tijd heeft gehad om de data van de MINT-studie eerst zelf te analyseren en te interpreteren.

5.2.2 Overige knel- en aandachtspunten

5.2.2.1 Complex en tijdrovend proces

Het proces dat voorafgaat aan de beslissing van de minister van VWS om een interventie voorwaardelijke toe te laten kent verschillende stappen en vergt ook allerlei inspanningen van veldpartijen. Zo start het beoordelingstraject alleen als partijen een dossier met een goed onderbouwd onderzoeksvoorstel hebben overgelegd. Verder moet – als de minister na positieve beoordeling en advisering door het Zorginstituut een onderwerp als potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating aanmerkt – in een convenant de afspraken worden vastgelegd die een succesvol verloop van het VT-traject bewerkstelligen. Verschillende partijen (patiëntenvereniging, beroepsgroep, onderzoekers, ZN, ZonMw, NZa en het Zorginstituut) zijn daarbij betrokken en de convenantpartijen moeten gezamenlijk over verschillende in het convenant op te nemen onderwerpen tot overeenstemming komen. Dat kost veel tijd en inspanning (zie ook hierna onder 5.2.2.2). Het feit dat bij de bottom-up ronde van vorig jaar maar drie aanvragen zijn ingediend, zou er wellicht op kunnen duiden dat het indienen van dossiers stagneert. Het is wenselijk daar attent op te zijn en - mocht een aanhoudende terugloop in aanvragen zich

aandienen - na te gaan wat daarvan de precieze reden is.

5.2.2.2 Convenanten

Zodra de minister van VWS – op basis van het advies van het Zorginstituut – een interventie heeft aangewezen als potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating, wordt van de partijen verwacht dat zij afspraken met elkaar maken voor een succesvol verloop en een adequate afronding van het traject. Partijen die het convenant moeten tekenen zijn in ieder geval: de onderzoekers, de ziekenhuizen die deelnemen aan het onderzoek, de relevante patiëntenvereniging(en) en de relevante wetenschappelijke vereniging(en). Om partijen behulpzaam te zijn bij dit proces heeft het Zorginstituut een voorbeeldconvenant opgesteld. Vanwege het grote aantal in dit convenant te regelen onderwerpen en de veelheid van de bij het convenant betrokken partijen, is de totstandkoming – ondanks het voor handen zijnde voorbeeld – een lastig en langdurig proces. Het verdient daarom aanbeveling om na te gaan of het mogelijk is om te werken met een globaler convenant. Partijen hebben hiervoor suggesties aangedragen.[51,52]

5.2.2.3 Voorwaardelijke toelating bottom-up en top-down ronde

Dossiers voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket kunnen op twee manieren worden aangemeld. In de eerste plaats is er de jaarlijkse indieningsronde, waarbij partijen een aanvraag kunnen indienen voor een interventie die zij geschikt achten voor voorwaardelijke toelating ('botttom-up'). Verder kunnen partijen in aansluiting op een negatief standpunt en op verzoek van het Zorginstituut een dossier voor voorwaardelijke toelating indienen ('top-down'). In verband hiermee maakt het Zorginstituut bij ieder negatief standpunt de inschatting of de betreffende interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor een voorwaardelijk toelatingstraject.

Wij zijn er voorstander van om deze tweedeling los te laten en voor partijen eenzelfde, eenduidig proces te introduceren. Naar onze mening is dit mogelijk door drie indieningmomenten verdeeld over het jaar te hebben voor alle eventuele VT-trajecten. Dit zal voordelen opleveren, zoals: bij een top-down onderwerp is het niet meer nodig van partijen te vergen dat zij een dossier indienen binnen drie maanden na de uitnodiging daartoe van het Zorginstituut in vervolg op een negatief standpunt. De ervaring heeft geleerd dat partijen deze indieningstermijn te kort vinden. Ook kan – met drie indienmomenten verdeeld over het jaar - worden voorkomen dat indiening en beoordeling van dossiers in de zomermaanden moeten plaatsvinden, zoals nu het geval is bij de bottom-up dossiers. Ook voor zorgverzekeraars kan een eenduidiger proces voordelen bieden (zie de hiervoor in paragraaf 5.2.1 genoemde punten). Een mogelijk nadeel van de voorgestelde aanpassing zou kunnen zijn dat er meer bottom-up dossiers worden ingediend dan tot nog toe. Wij verwachten echter dat dat zich niet zal voordoen. De trend lijkt juist dat er een terugloop in aanmelding is. Een ander nadeel is dat dit de uitvoeringsproblemen bij de NZa en zorgverzekeraars kan vergroten.

5.2.2.4 Maximum termijn voorwaardelijke toelating

Per 1 januari 2015 is in artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv, de maximale termijn van voorwaardelijke toelating gewijzigd van vier jaar in zeven jaar.[53] In de toelichting bij deze wijziging staat daarover, voor zover relevant, het volgende:

---

[51] Zie de opmerking van de NVU in paragraaf 6.6 van dit rapport. De NVU merkt op dat de eisen die de METC binnen een ziekenhuis aan de kwaliteit en vorm van de innovatie stelt niet altijd overeenstemmen met de eisen uit het convenant.

[52] Zie de opmerking van de NPCF in paragraaf 6.3 van dit rapport. De NPCF vindt dat de patiëntenorganisatie in een lastige positie wordt gebracht, omdat met ondertekening van het convenant op voorhand gevraagd wordt om afstand te doen van het opkomen voor de leden.

[53] Staatsblad 2014, 417

"(....) De periode van maximaal vier jaar was gekozen om een evenwicht te vinden tussen de verantwoordelijkheid van het veld om onderzoek te doen naar de (kosten)effectiviteit van de interventie enerzijds, en de mogelijkheid om het onderzoek het laatste zetje te geven via voorwaardelijke toelating anderzijds. Deze periode van maximaal vier jaar blijft dan ook het uitgangspunt. Er zijn echter interventies waarvoor vier jaar per definitie te weinig is, wegens de (kleine) omvang van de patiëntengroep, de snelheid waarmee de interventie zijn werk doet en/of de snelheid waarmee een ziekte zich ontwikkelt. Voor die bijzondere gevallen wordt de maximumtermijn van voorwaardelijke toelating verruimd van vier naar zeven jaar. Het Zorginstituut Nederland zal de minister per onderwerp adviseren over de benodigde periode van voorwaardelijke toelating."

Wij hebben in 2015 de minister van VWS drie keer beargumenteerd geadviseerd een behandeling voorwaardelijk toe te laten voor een langere periode dan vier jaar. De minister zag bij één van de drie onderwerpen geen reden om daarin mee te gaan, omdat naar haar opvatting geen sprake was van één van de in de toelichting genoemde situaties. Wij hebben op basis hiervan geconcludeerd dat er mogelijk een verschil van inzicht bestaat over de vraag wat precies wordt verstaan onder de in de toelichting genoemde situaties en wat de betekenis is van een toelichting bij gewijzigde regelgeving. In 2016 hebben wij bij twee dossiers opnieuw de minister geadviseerd een behandeling voorwaardelijk toe te laten voor een langere periode dan vier jaar. Op basis van deze dossiers lijkt het er op dat met een goede onderbouwing de verschillen van inzichten opgelost kunnen worden.

5.3 Conclusie

De voorwaardelijke toelating via het basispakket betekent dat er aansprak bestaat op de voorwaardelijk toegelaten interventie, mits de verzekerde deelneemt aan onderzoek dat antwoord kan geven op de vraag of de interventie effectief is in vergelijking met de gebruikelijke zorg. In de praktijk bestaat het hoofdonderzoek meestal uit een gerandomiseerde vergelijkende studie, en komt het dus voor dat een verzekerde weliswaar aanspraak heeft, maar als gevolg van de randomisatie niet in aanmerking kom voor de voorwaardelijke toegelaten zorg. Verder betekent de voorwaardelijke toelating tot het basispakket dat zorgverzekeraars verantwoordelijk zijn voor de uitvoering.

Veel van de beschreven (uitvoerings)problemen worden volgens ons veroorzaakt door de vormgeving, namelijk door de te onderzoeken veelbelovende interventies – onder bepaalde voorwaarden - als aanspraak voor verzekerden aan het basispakket toe te voegen. Deze problemen (beschreven in paragraaf 5.2) zijn dan ook niet makkelijk, zonder fundamentele wijziging van het systeem, oplosbaar. Zij kunnen waarschijnlijk wel grotendeels worden ondervangen door de voorwaardelijke financiering van veelbelovende interventies buiten de basisverzekering om te regelen, bijvoorbeeld op basis van een subsidieregeling. De vormgeving van het instrument moet daarom wat ons betreft (opnieuw) worden bezien en een belangrijk onderdeel vormen van de door de minister van VWS aangekondigde evaluatie in 2018.

Voor een aantal van de in paragraaf 5.2.2 beschreven (uitvoerings)problemen is het volgens ons mogelijk op korte termijn tot verbeteringen te komen. Deze kunnen dan ook betrokken worden bij verbeteragenda betreffende het instrument voorwaardelijke toelating op korte termijn, waarover de minister van VWS de Tweede Kamer binnenkort zal informeren.

6 Reacties van partijen

6.1 Reacties van partijen

Het rapport is in conceptvorm voorgelegd aan de volgende partijen:

- Federatie Medisch Specialisten (FMS);
- Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie (NPCF);
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN);
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU);
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ);
- Nefarma.

Alle partijen hebben gereageerd op het conceptrapport. Kern van de reacties is dat men een tijdelijk vergoedingstraject waarin voor veelbelovende interventies de ontbrekende evidence voor effectiviteit wordt verzameld, op zich een waardevol instrument vindt, maar dat de procedure die daarvoor is ingericht te complex en tijdrovend is. Hieronder volgt per organisatie een weergave van de specifieke opmerkingen met onze reactie daarop. Enkele opmerkingen hebben ons aanleiding gegeven de tekst van het rapport aan te vullen resp. aan te passen. Waar dat het geval is, vermelden wij dat. De ontvangen reacties zijn in de bijlage opgenomen.[54]

6.2 Federatie Medisch Specialisten (FMS)

De FMS laat weten dat men positief staat t.a.v. de mogelijkheid van voorwaardelijke toelating tot het basispakket. De volgende punten brengt de FMS onder onze aandacht.

- De FMS heeft de voortgangsrapportage voorgelegd aan haar leden. Over twee onderwerpen heeft men een inhoudelijke reactie ontvangen op de beschrijving van de voortgang.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: wij hebben deze opmerkingen verwerkt in het rapport.
- Wat betreft het onderwerp anesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken bij patiënten met chronische aspecifieke rugklachten (de MINT-studie): tijdens dit VT-traject is de regelgeving een paar keer aangepast en waren er aan het einde van het traject een aantal punten onduidelijk (zoals het buiten beschouwing laten van de gegevens uit de observationele studie en de beoordeling van de effecten op middellange termijn). Dit heeft volgens de FMS geleid tot lastige discussies tussen beroepsgroep en het Zorginstituut en tot vermindering van draagvlak voor het gevolgde proces en de besluitvorming. Een convenant met duidelijke afspraken, dat tegenwoordig bij VT-trajecten wordt opgesteld, kan dit soort situaties voorkomen.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: Mede uit dit traject is de lering getrokken dat het wenselijk is dat vooraf in een convenant afspraken worden neergelegd door partijen, waardoor eventuele misverstanden in de loop en aan het einde van een VT-traject zo veel mogelijk worden voorkomen. Verder merken wij op dat wij in ons standpunt van 15 december 2015[55] uitgebreid zijn ingegaan op de van de beroepsgroepen ontvangen opmerkingen en kritiekpunten

---

[54] NVU en Nefarma hebben bij hun reactie ook stukken gevoegd die betrekking hebben op de door VWS georganiseerde gespreksronde voorwaardelijke toelating. Deze stukken hebben wij niet bij dit rapport gevoegd. VWS is namelijk nog bezig om de opbrengst van de gespreksronde te verwerken. De minister van VWS is van plan om in reactie op het onderhavige voortgangsrapport een integrale terugkoppeling aan de Tweede Kamer te geven van de opbrengst van de gespreksronde en een verbeteragenda voor het instrument voorwaardelijke toelating. Zie de brief van de minister aan de Tweede Kamer van 20 mei 2016 met als onderwerp: Zvw-pakket per 2017.

[55] 'Anesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken (radiofrequente denervatie) bij chronische aspecifieke lage rugklachten' van 15 december 2015. Dit standpunt is terug te vinden op onze website.

(waaronder de punten die de FMS nu aanstipt). Kortheidshalve verwijzen wij daarnaar. Verder is het zo dat wij in het hoofdstuk over de knel- en aandachtspunten ingaan op de betekenis van het nevenonderzoek (zie m.n. paragraaf 5.2.1.3).

- De onderzoekstijd kan erg krap worden als in de periode van voorwaardelijke toelating ook de beoordeling van het Zorginstituut moet plaatsvinden. Dat bleek bij het hiervoor genoemde onderwerp: de onderzoeksgroep heeft (te) weinig tijd gehad om de data van de MINT-studie eerst zelf te analyseren en te interpreteren.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: De consequentie van de huidige vormgeving van voorwaardelijke toelating is inderdaad dat het Zorginstituut in de periode van voorwaardelijke toelating ook de beoordeling moet doen, hetgeen maximaal een half jaar in beslag neemt. Daaraan kleven een aantal problemen. In paragraaf 5.2.1.7 van dit rapport maken wij daar melding van. Wij hebben dit specifieke punt (te weinig tijd voor analyse) aan die paragraaf toegevoegd.

6.3 Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie (NPCF)

De NPCF vraagt aandacht voor de volgende punten:

- Een goede patiëntvriendelijke start- en stopprocedure van een VT-traject is een vereiste. Dat betreft in ieder geval heldere informatie voor, tijdens en bij afloop van een traject (met ruimte voor geleidelijke afbouw).
  - Reactie Zorginstituut Nederland: het streven is erop gericht om aan dit vereiste te voldoen en de procedure is daar ook zo veel mogelijk op ingericht. Deze aspecten zijn ook onderdeel van het convenant. Zo wordt – indien nodig – een exit-strategie in het convenant opgenomen. De zorgvuldigheid kan namelijk meebrengen dat aan het eind van het traject de zorg geleidelijk, binnen een redelijke termijn wordt afgebouwd. Dat is met name aan de orde als de voorwaardelijk toegelaten interventie niet een eenmalige behandeling, maar bijvoorbeeld het chronisch gebruik van een geneesmiddel betreft.[56]
- De NPCF mist in de voortgangsrapportage informatie over de werking van de convenanten. Deze worden voorafgaand aan een traject opgesteld en de betrokken patiëntenorganisatie wordt gevraagd het convenant te ondertekenen. NPCF heeft begrepen dat er veel tijd gemoeid is met de totstandkoming van een convenant. Verder vindt men dat de patiëntenorganisatie in een lastige positie wordt gebracht, omdat met ondertekening op voorhand gevraagd wordt om afstand te doen van het opkomen voor de leden.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: wij hebben in hoofdstuk 5 een paragraaf toegevoegd over het onderwerp convenanten (zie paragraaf 5.2.2.2). Overigens zijn wij van mening dat betrokkenheid van de relevante patiëntenorganisatie bij een convenant gewenst is. Het vooraf in een convenant neerleggen van afspraken over de eigen rol, zoals bijvoorbeeld de voorlichting aan patiënten, kan naar onze mening bijdragen aan een succesvol verloop en een zorgvuldige afwikkeling van een VT-traject. Zo kan de patiëntenorganisatie bijvoorbeeld ook meedenken en invloed hebben op de afspraken betreffende een eventuele exit-strategie. De relevante patiëntenorganisatie zou dan ook wat ons betreft al in een vroeg stadium bij het opstellen van een convenant betrokken moeten worden.
- Geborgd moet worden dat zoveel mogelijk patiënten in aanmerking kunnen komen voor de voorwaardelijk toegelaten zorg. De koppeling aan onderzoek

[56] Bij het eerste afgewikkelde traject (behandeling van aspecifieke lage rugklachten met toepassing van de anesthesiologische pijnbestrijdingstechniek radiofrequente denervatie) is sprake van een afbouwregeling. In dat geval zijn er rechtvaardigingsgronden voor een redelijke overgangsregeling van maximaal een half jaar voor lopende behandelingen. Zie het standpunt 'Anesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken (radiofrequente denervatie) bij chronische aspecifieke lage rugklachten' van 15 december 2015.

beperkt de toegang in zekere mate, maar wordt verzacht door deelname aan nevenonderzoek mogelijk te maken. NPCF verwacht dat het onderbrengen van VT-trajecten in een subsidieregeling de toegang verder zal beperkingen en vindt dat een zwaarwegend bezwaar.
De procedure duurt te lang. Mogelijkheden om de procedure te verkorten moeten volgens de NPCF meer worden verkend.
- Reactie Zorginstituut Nederland: wij vinden ook dat het proces complex en tijdrovend is. Concrete oplossingsrichtingen staan in hoofdstuk 5 van dit rapport en vormen input voor (overleg met) VWS over verbeteringen op korte termijn en voor de evaluatie in 2018.

- Duidelijk moet worden gemaakt dat het budget voor VT-trajecten los staat van het Hoofdlijnenakkoord en dus geoormerkt is.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: De minister van VWS heeft – zoals aangegeven in hoofdstuk 4 - gelden gereserveerd in het budgettair kader zorg (BKZ) voor de voorwaardelijke toelating. Het betreft echter geen geoormerkte gelden. Wij hebben in paragraaf 5.2.1.5 wel toegevoegd dat een aantal partijen aangeeft dat de prijsonderhandelingen met zorgverzekeraars om een aantal redenen moeizaam verlopen (discussies over prijsonderbouwing en over hoogte omzetplafonds).

6.4 Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

ZN onderschrijft de uitgangspunten van voorwaardelijke toelating, namelijk dat voorwaardelijke vergoeding van een interventie in geselecteerde gevallen een goed pakketbeheer-instrument kan zijn om een goed onderbouwd oordeel te kunnen geven over de effectiviteit van een veelbelovende interventie. Zoals ZN ook al in eerdere reacties heeft aangegeven, zijn er wel veel uitvoeringsproblemen die voornamelijk veroorzaakt worden door het feit dat de financiering van de voorwaardelijke toelating is gebaseerd op een aanspraak conform de basisverzekering. Dit betekent dat verzekerden met vergelijkbare zorgvragen, afhankelijk van deelname aan onderzoek, soms wel en soms niet de zorg vergoed krijgen. Dit is moeilijk uit te leggen en leidt tot (een gevoel van) rechtsongelijkheid, aldus ZN. ZN deelt de mening van het Zorginstituut dat het beter zou zijn om voorwaardelijke financiering van veelbelovende vormen van zorg buiten de basisverzekering om te regelen, bijv. in de vorm van een subsidieregeling.

ZN vraagt verder aandacht voor de volgende punten:

- De agendasetting voor de VT-trajecten verdient aanpassing. Het gaat nu veelal om - vanuit maatschappelijk perspectief bezien – 'kleine' onderwerpen. Gelet op de inspanningen van het doen van onderzoek, is het de vraag of het middel niet te zwaar is voor de opbrengst. ZN doet de suggestie – zeker nu het aantal aanmeldingen lijkt af te nemen - om de wetenschappelijke verenigingen te vragen om vanuit de kennislacune onderwerpen aan te dragen.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: de start van de bottom-up procedure verspreiden wij altijd ruim onder een groot aantal externe partijen, waaronder de wetenschappelijke verenigingen. De agendasetting is/blijft een punt van aandacht. Ons plan is onder meer om aan het instrument voorwaardelijke toelating meer bekendheid te geven.
- Heroverweging van voorwaardelijke toelating voor intramurale, specialistische geneesmiddelen lijkt - los van de aanstaande evaluatie - volgens ZN op haar plaats, gezien het nieuwe beleid van VWS (voorwaardelijke financiering, 'sluisprocedure' en prijsonderhandeling).
  - Reactie Zorginstituut Nederland: Het is niet zo dat nieuwe geneesmiddelen na markttoelating (EMA registratie) automatisch het basispakket instromen. Alleen geneesmiddelen die voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' komen in aanmerking voor vergoeding uit het basispakket. Mocht een

geneesmiddel niet aan die voorwaarde voldoen, dan kan de minister overwegen om dat middel op grond van artikel 2.1, lid 5 van het Besluit zorgverzekering voorwaardelijk toe te laten tot het pakket onder de voorwaarde dat effectiviteitsonderzoek wordt gedaan. Voorwaardelijke financiering en/of prijsafspraken kunnen alleen worden toegepast bij intramurale, specialistische geneesmiddelen die wel voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', maar waarvan bijv. de kosteneffectiviteit gepaard gaat met grote onzekerheid en/of ongunstig lijkt uit te vallen.

6.5 Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)

De reactie van de NFU bestaat uit twee onderdelen:

- NFU heeft de conceptvoortgangsrapportage voorgelegd aan de UMC's. De daarop verkregen reacties speelt de NFU aan ons door.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: wij stellen vast dat deze reacties geen aanleiding zijn om in de beschrijving van de voortgang van de verschillende trajecten aanpassingen aan te brengen. Wij nemen de opmerkingen dan ook voor kennisgeving aan.
- De NFU is bezorgd over het geringe aantal interventies dat in de afgelopen jaren, en in het komende jaar, voorwaardelijk is/wordt toegelaten. Ook de doorlooptijd van de procedure van indiening tot voorwaardelijke toelating is lang en daarom punt van aandacht.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: Wij zijn het hier mee eens en concrete oplossingsrichtingen staan in hoofdstuk 5 van dit rapport.

6.6 Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)

De NVZ vindt voorwaardelijke toelating van veelbelovende interventies tot het basispakket een belangrijk instrument voor haar leden. Het biedt de mogelijkheid om innovatieve zorg te leveren en te toetsen in de praktijk. De ziekenhuizen willen dan ook graag blijven beschikken over een dergelijk instrument. Wel zijn er verbeteringen noodzakelijk. De NVZ herkent de knelpunten en verbeterpunten die in het rapport worden beschreven. De NVZ vraagt aandacht voor een aantal specifieke aspecten:

- Er is behoefte aan een snellere procedure. Verder stemmen de eisen die de METC binnen een ziekenhuis aan de kwaliteit en vorm van de innovatie stelt niet altijd overeen met de eisen uit het convenant.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: het door ons opgestelde convenant is een voorbeelddocument en kan worden aangepast door partijen om o.a. te voldoen aan de eisen die een METC stelt.
- De onderhandelingen met de zorgverzekeraars verlopen problematisch. Het geven van een prijsonderbouwing is ingewikkeld, omdat hiernaar nog onderzoek moeten worden gedaan binnen de studie. Verder verhogen de zorgverzekeraars de omzetplafonds niet, terwijl er macro wel extra gelden beschikbaar komen voor de toepassing van voorwaardelijke toelating. De NVZ doet een aantal suggesties voor verbeteringen op dit punt.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: wij hebben dit punt in paragraaf 5.2.1.5 aangetekend.
- De NVZ vindt dat binnen het instrument voorwaardelijke toelating ook gelden vrijgemaakt moeten worden voor (extra) kosten van onderzoek.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: de voor de uitvoering van de zorgverzekeringen opgebrachte gelden/premies zijn niet bedoeld om medisch wetenschappelijk onderzoek van te financieren. Daarvoor zijn andere bronnen beschikbaar, zoals bijv. een commerciële partij of subsidies van ZonMw.
- Veldpartijen (ziekenhuizen, patiënten, zorgverzekeraars en onderzoekers) zijn niet goed op de hoogte van het instrument voorwaardelijke toelating. Het vergroten van bekendheid is gewenst. De NVZ nodigt het Zorginstituut graag

uit om tijdens een bijeenkomst van de leden informatie te geven over de mogelijkheid van voorwaardelijke toelating tot het basispakket.
- Reactie Zorginstituut Nederland: Ons voornemen is om het instrument voorwaardelijke toelating meer bekendheid te geven. Op de uitnodiging van de NVZ gaan wij graag in.

6.7 Nefarma

Nefarma brengt een groot aantal (vraag)punten naar voren in reactie op het conceptrapport:

- Hoe verhoudt de voortgangsrapportage van het Zorginstituut zich tot de onlangs door VWS gestarte gespreksronde met het veld?
  - Reactie Zorginstituut Nederland: de gespreksronde met veldpartijen organiseert VWS op verzoek van de Tweede Kamer om na te gaan of op korte termijn verbeteringen/vereenvoudigingen kunnen worden aangebracht in de uitvoering van de voorwaardelijke toelating. Een aantal van de knel- en aandachtspunten die wij noemen, kunnen daarbij worden betrokken (zie met name de punten in paragraaf 5.2.1). De andere punten in deze rapportage kunnen betrokken worden bij de evaluatie van het huidige systeem van voorwaardelijke toelating die voorzien is in 2018.
- Zorg voldoet niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' indien er geen gegevens of geen gegevens van voldoende methodologische kwaliteit zijn. Moet dit laatste niet verder worden geoperationaliseerd?
  - Reactie Zorginstituut Nederland: Onvoldoende of geen bewijs voor effectiviteit van een interventie in vergelijking met de standaardbehandeling leidt tot de conclusie dat de interventie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).[57] Kortheidshalve verwijzen wij daarnaar.
- Nefarma vraagt zich af waarom in het rapport telkens staat: (kosten)-effectiviteit. Voorwaardelijke toelating is toch primair bedoeld voor het doen van effectiviteitsonderzoek?
  - Reactie Zorginstituut Nederland: De minister van VWS vindt het gewenst dat, naast de effectiviteit, ook de kosteneffectiviteit van de voorwaardelijk toegelaten zorg wordt bepaald gedurende een VT-traject.
- Nefarma vindt dat de voorwaarden waaronder verzekerden recht hebben op vergoeding van de zorg, helder uiteengezet moeten worden.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: In artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering staan de voorwaardelijke toegelaten interventies opgesomd en daarbij is zo precies mogelijk per interventie omschreven aan welke voorwaarden de verzekerde moet voldoen om voor vergoeding in aanmerking te komen.
- In het rapport is sprake van een hoofdonderzoek (een RCT) en een nevenonderzoek (observationele studie). Voor geregistreerde geneesmiddelen is het mogelijk niet haalbaar en niet nodig om een RCT uit te voeren om duidelijkheid te krijgen over de effectiviteit.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: per kandidaat-interventie wordt door ons de zogenoemde 'evidence-gap' bepaald en vastgesteld welke soort onderzoek er nodig is om het ontbrekende bewijs te verkrijgen. Meestal zal dat een RCT zijn, maar niet altijd. Zie bijv. het onderwerp in paragraaf 3.6 (autologe

[57] https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/actueel/nieuws/2015/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader-%E2%80%98stand-wetenschap-en-praktijk%E2%80%99/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader-%E2%80%98stand-wetenschap-en-praktijk%E2%80%99/zinl%3ADocument/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf

stamceltransplantatie bij ziekte van Crohn).

- Nefarma vraagt zich af of het mogelijk is om tot één eenduidig proces te komen voor de 'bottom-up' onderwerpen en de 'top-down' onderwerpen, zoals in paragraaf 5.2.2 onder c wordt voorgesteld.
  - Reactie Zorginstituut Nederland: Omdat het in beide situaties om niet-verzekerde basiszorg gaat vanwege het feit dat niet voldaan is aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', kan volgens ons één proces worden geïntroduceerd. Uiteraard moeten nog wel alle 'ins en outs' daarvan in overleg met VWS worden bezien.
- Voorwaardelijke toelating kan maximaal vier keer per jaar plaatsvinden. Wat voor praktische consequenties levert dit op voor budgettering en patiëntentoegang?
  - Reactie Zorginstituut Nederland: Paragraaf 5.2.1.5 van het rapport gaat hier op in. Kortheidshalve verwijzen wij daarnaar.

7 Vaststelling rapport

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het rapport op 21 juni 2016 vastgesteld en uitgebracht aan de minister van VWS.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Bijlage: reacties van partijen

Van:
Verzonden: donderdag 19 mei 2016 23:35
Aan:
CC:
Onderwerp: RE: Consultatie concept voortgangsrapportage 2016 (voorwaardelijke toelating tot het basispakket)
Geachte mevrouw S, beste P,

Allereerst dank voor de toezending van het concept rapportage over de voortgang van de lopende projecten in het kader van de voorwaardelijke toelating van het basispakket. Zoals u weet is de Federatie Medisch Specialisten positief over het traject van voorwaardelijke toelating tot het basispakket. De voortgangsrapportage hebben we voorgelegd aan onze leden, en hebben daarop een aantal inhoudelijke reacties ontvangen en een aantal suggesties om het proces rondom de voorwaardelijke toelating nog verder te verbeteren.

Inhoudelijke reacties

- De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) vragen uw aandacht voor hun reactie op paragraaf 3.4 (Behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële trombolyse; voorwaardelijke toelating van 1 januari 2013 tot 1 januari 2017). In de bijlage bij deze mail vindt u de reacties van deze verenigingen.
- De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR), heeft geen inhoudelijk commentaar op de rapportage en geeft aan de NVR er bij haar de leden op zal blijven aandringen om SLE-patiënten die met belimumab behandeld worden nauwgezet via het DAiRE register te volgen.

Reactie met betrekking tot het proces
Met betrekking tot het proces, merkt de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) op zich tijdens de MINT-studie een aantal problemen hebben voorgedaan waaruit lering getrokken kan worden. De NVA geeft aan dat het aanpassen van regels gedurende het traject, zeker wanneer de beoordeling van een traject hiervan afhangt, niet wenselijk is. Als voorbeelden noemt de NVA bijvoorbeeld,

- Het besluit dat primair alle ziekenhuizen de behandeling uit mochten voeren én vergoed kregen, en vervolgens halverwege de studie alleen de ziekenhuizen die deelnamen aan de studie.
- Tussentijdse bijstelling van wat verwacht wordt aan eindproducten: in aanvang RCT's en observationele studie, later RCT's en systematic review. De observationele studie is bij het moment van beoordeling helemaal buiten beschouwing gelaten, omdat men dit later heeft aangeduid als 'nevenonderzoek'. Op het moment van start van de studie was dat niet het geval, ook niet in de wetgeving.
- Onduidelijke afspraken op basis van wat beoordeling stand van de wetenschap en de praktijk plaatst vindt: in het door ZonMw goedgekeurde onderzoeksvoorstel is uitgegaan van primaire uitkomstmaat 3 maanden, terwijl zorginstituut op basis van 12 maanden heeft geoordeeld.

Dergelijke tussentijdse aanpassingen zoals hiervoor geschetst leiden tot moeilijke discussies en tot vermindering van draagvlak voor zowel het proces van als de uiteindelijke besluitvorming door het Zorginstituut. De NVA merkt op dat een duidelijk convenant zoals nu bij de ICON-studie dergelijke situaties zouden kunnen voorkomen.

Een ander punt dat de NVA aan u mee wilt geven is dat de tijd voor onderzoek in een voorwaardelijk toelatingstraject krap kan worden als deze periode óók de evaluatie van het onderzoek door het Zorginstituut (1/2 jaar) omvat. De NVA geeft aan dat in geval van de MINT-studie de onderzoeksgroep (te) weinig tijd gehad te heeft oor eigen analyses en interpretaties van data voordat de gegevens opgestuurd moesten worden naar het Zorginstituut.

De Federatie verzoekt u de inhoudelijke commentaar punten van de NVN en de NVVR, en suggesties voor leerpunten die zijn gedaan door de NVA mee te nemen in uw uiteindelijke rapport.

Met vriendelijke groet,

Dr. M. (Marjon) Kallewaard
Directeur Kwaliteit

Mercatorlaan 1200 • Postbus 20057 • 3502 LB Utrecht
06-23998053 • 030-2823676 • m.kallewaard@demedischspecialist.nl
www.demedischspecialist.nl

Patiënten federatie NPCF
samen de zorg beter maken

Zorginstituut Nederland
t.a.v. mr. P.C.S. en dr. H. S.
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

datum Utrecht, 20 mei 2016
ons kenmerk 2016-143
voor informatie
onderwerp **Voorwaardelijke toelating tot het basispakket voortgangsrapportage 2016**

Geachte mevrouw S,

Eind april heeft u ons gevraagd te reageren op het concept 'Voorwaardelijke toelating in het basispakket, de voortgangsrapportage 2016'. In deze brief geven wij u vanuit het perspectief van patiëntenorganisaties onze belangrijkste aandachtspunten mee.

Voorafgaand hieraan merken we het volgende op. Deze reactie hebben wij opgesteld met input van onze lidorganisaties. Dat zijn niet vanzelfsprekend de patiëntenorganisaties die rechtstreeks betrokken zijn (geweest) in een traject voorwaardelijke toelating (VT). De hieronder genoemde aandachtspunten zijn van algemene aard, en betreffen dan ook niet de specifieke trajecten.

Blijf aandacht besteden aan (door-)ontwikkelen van patiëntvriendelijke start&stop-procedure
Vanaf de start van de VT hebben we aandacht gevraagd voor een goede patiëntvriendelijke start&stopprocedure. Dat betekent in ieder geval heldere informatie vooraf, tijdens en zeker ook bij stopzetten van een traject. Ook moet wat ons betreft bij het stopzetten van een behandeling er ruimte zijn voor een geleidelijke afbouw.
Inmiddels wordt bij de start van een VT-traject aan deelnemende partijen gevraagd een convenant te tekenen. De deelnemende organisaties gaan daarmee akkoord met de vooralsnog tijdelijke toegang tot de behandeling en de besluitvorming door het Zorginstituut Nederland op basis van onderzoek over definitieve toelating. Ook verplichten de patiëntenorganisaties zich tot meewerken aan goede communicatie over het stoppen van de behandeling. In de voortgangsrapportage is weinig terug te vinden over de werking van de convenanten. Naar verluid is veel tijd gemoeid met de totstandkoming. Ook brengt het patiëntenorganisaties in een lastige positie, omdat hiermee op voorhand wordt gevraagd afstand te doen van het opkomen voor hun leden. Dat is extra lastig als de ervaren meerwaarde voor de patiënt er wel is, maar de behandeling te duur wordt gevonden. Draagt het convenant bij aan een beter geïnformeerde patiënt? Hierover is in de voortgangsrapportage nog weinig terug te vinden. Er is wellicht nog te weinig ervaring. Maar wij dringen erop aan dat ook ervaringen van deelnemende patiënten waar mogelijk worden meegenomen.

Borg toegang tot een voorwaardelijk toegelaten behandeling voor zoveel mogelijk patiënten
Als een behandeling veelbelovend is, willen patiënten doorgaans zo snel mogelijk in aanmerking komen voor de behandeling. De koppeling aan onderzoek beperkt de toegang nu in zekere mate. Maar dit wordt verzacht door deelname aan nevenonderzoek mogelijk te maken. Of VT-trajecten gefinancierd vanuit een subsidieregeling beter beheersbaar en uitvoerbaar zijn, is voor ons lastig in te schatten. Maar dat met een subsidieregeling de toegang voor patiënten verder

wordt beperkt, vinden wij wel een zwaarwegend bezwaar.

Bekort waar mogelijk de procedures rondom voorwaardelijke toelating
De procedure VT duurt lang. Zeker als het om veelbelovende behandelingen gaat, zien patiënten en hun behandelaars liever gisteren dan morgen de uitkomsten. Uit de rapportage blijkt dat sommige trajecten zelfs meer dan de vier jaar nodig hebben. En dan is daarin nog niet inbegrepen de tijd die opgaat aan het in aanmerking komen voor een VT-traject inclusief onderzoek. Wij denken dat VT zeker kansen biedt voor toegang tot behandelingen waarvoor patiënten anders geen of veel later toegang zouden krijgen. Wij zouden het betreuren als het instrument komt te vervallen. Mogelijkheden om procedures te bekorten moeten wat ons betreft nog meer worden verkend.

Tot slot

- We vinden het waardevol dat het Zorginstituut bij een negatieve beoordeling van een behandeling in het kader van stand der wetenschap en praktijk, kan meegeven of de behandeling wel geschikt is voor voorwaardelijke toelating;
- Maak duidelijk dat er budget is voor behandelingen uit de voorwaardelijke toelating. En dat dit budget los staat van contracteerafspraken uit het Hoofdlijnenakkoord. En oormerk dit budget.
- Neem in de voorgenomen evaluatie van het instrument VW-toelating expliciet de ervaringen van de betrokken patiënten en patiëntenorganisaties mee.

Wij zien graag dat deze inbreng wordt meegenomen in uw voortgangsrapportage 2016 over de voorwaardelijke toegang.

Met vriendelijke groet,

Dianda Veldman
Directeur bestuurder Patiëntenfederatie NPCF

Zorgverzekeraars Nederland

Sparrenheuvel 16
Postbus 520
3700 AM ZEIST
Telefoon (030) 698 89 11
Telefax (030) 698 83 33
E-mail info@zn.nl

Zorginstituut Nederland
t.a.v. mevrouw mr. P.C. S.
adviseur gesecialiseerde zorg
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Contactpersoon

Doorkiesnummer

Ons kenmerk B-16-3952-gmel1

Uw kenmerk

Datum 11 mei 2016

Onderwerp Commentaar op het rapport 'Voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2016'

Geachte mevrouw S,

Naar aanleiding van het concept *"Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Voortgangsrapportage 2016"* en uw verzoek om commentaar, doen wij u hierbij onze reactie toekomen.

Zorgverzekeraars Nederland wil –net als in voorgaande reacties - benadrukken dat de uitgangspunten van "Voorwaardelijke toelating" in principe worden onderschreven. In geselecteerde gevallen kan inderdaad voorwaardelijke vergoeding van een zorgvorm een goed pakketbeheerinstrument zijn om zo sneller een goed onderbouwd oordeel te kunnen geven over de (in-)effectiviteit van een nieuwe, veelbelovende interventie. Wij kunnen uw conclusie van harte onderschrijven. Ook Zorgverzekeraars Nederland is van mening dat veel (zo niet alle) van de beschreven (uitvoerings)problemen worden veroorzaakt door de vormgeving, waarbij de te onderzoeken interventies – onder bepaalde voorwaarden – als aanspraak voor verzekerden aan het basispakket wordt toegevoegd. Zoals eerder (o.a. in onze brief van 5 juni 2015) is betoogd, betekent dit o.a. dat zorgverzekeraars zo verantwoordelijk worden gemaakt voor de uitvoering, waarvan u de knelpunten goed beschreven heeft in *Hoofdstuk 4* van het rapport van vorig jaar en in *Hoofdstuk 5* van het rapport van dit jaar. Wij willen er opnieuw op wijzen dat dit voor verzekerden betekent dat zij met vergelijkbare zorgvragen soms wel en soms niet de zorg vergoed krijgen. Dit is moeilijk uit te leggen en leidt tot (een gevoel van) rechtsongelijkheid.

Wij zijn blij dat u opnieuw aangeeft dat het beter zou zijn om voorwaardelijke financiering van veelbelovende vormen van zorg buiten de basisverzekering om te

regelen, bijv. in de vorm van een subsidieregeling. Dit heeft inderdaad grote voordelen, zoals in onze brief van vorig jaar uitgebreid verwoord.
Het veld (zorgaanbieders, onderzoekers, NZa en zorgverzekeraars) wordt dan ook bevrijd van de vele administratieve lasten, die gekoppeld zijn aan een erg beperkte en kleine groep patiënten/ verzekerden die deelnemen aan een VT-traject. Zo wordt ook voorkomen dat de goede bedoeling van "Voorwaardelijke toelating" wordt gefrustreerd door genoemde administratieve lasten.

Verder willen wij opmerken dat bij voortzetting van het VT-traject de agendasetting voor de VT-projecten wellicht aangepast kan worden. Veel projecten voor de VT zitten - vanuit maatschappelijk perspectief - op 'kleinere' onderwerpen. Gelet op de inspanning die het onderzoek vraagt is het de vraag of het middel niet te zwaar is voor de opbrengst. Een suggestie is wellicht – zeker omdat het aantal onderwerpen dat aangemeld wordt kennelijk afneemt - de wetenschappelijke verenigingen te vragen vanuit de kennislacunes onderwerpen voor een VT-traject aan te melden. Het lijkt sowieso gewenst om het commitment van een Wetenschappelijke Vereniging bij een VT-traject op voorhand te borgen, om daarmee de uitkomsten van het onderzoek en de implementatie daarvan in de praktijk soepel te laten verlopen.

Ten aanzien van VT-trajecten voor specialistische geneesmiddelen willen we het volgende nog opmerken:
- nieuwe geneesmiddelenstromen na markttoelating (EMA registratie) automatisch het pakket in. De balans tussen werkzaamheid en veiligheid is dan al als voldoende beoordeeld door de registratieautoriteiten.
- het Zorginstituut doet aan risicogericht pakketbeheer en bepaalt in dat kader elk jaar op basis van de kosten (meer dan 2,5 mln. euro per jaar) welke geneesmiddelen nader dienen te worden onderzocht op kosteneffectiviteit. Deze geneesmiddelen worden voorwaardelijk toegelaten en de fabrikant dient extra bewijslast aan te leveren om de voorwaardelijke toelating om te laten zetten in een definitieve toelating. Er is geen restrictie aan het aantal te behandelen patiënten. Is de uiteindelijke beoordeling van het Zorginstituut dan toch negatief, dan kan de Minister besluiten om met de fabrikant te gaan onderhandelen over de prijs, om op die manier tot een hogere kosteneffectiviteit te komen en het geneesmiddel toch toe te laten. Sinds juli 2015 kan de Minister al in een veel eerder stadium besluiten het geneesmiddel niet toe te laten, maar in de sluis te plaatsen en prijsonderhandelingen met de fabrikant te starten.

In het licht van deze nieuwe ontwikkelingen vragen wij ons af wat de meerwaarde is van een VT-traject voor specialistische geneesmiddelen zoals beschreven voor behandeling met belimumab. In plaats van een VT-traject kan het geneesmiddel immers worden toegelaten onder voorwaarden (bv. een beperktere indicatie dan de geregistreerde indicatie), zoals dat nu ook gebeurt in het extramurale segment met bijlage 2 voorwaarden. Hiermee vervallen de meeste knelpunten die een VT-traject kenmerken en zijn de administratieve lasten lager. Wij zijn benieuwd hoe u hier tegen aan kijkt.

Samenvattend is onze reactie:
- het zou beter zijn om voorwaardelijke financiering van veelbelovende vormen van zorg buiten de basisverzekering om te regelen, bijv. in de vorm van een subsidieregeling;

- indien het VT-traject wordt voortgezet, verdient het aanbeveling om bij de agendering van onderwerpen meer rekening te houden met de maatschappelijke relevantie, bijv. in aantallen (potentiele) patiënten en hoogte van de schadelast;
- in het licht van nieuw beleid van VWS (de sluisprocedure en prijsonderhandelingen) bij specialistische geneesmiddelen lijkt ons – los van de aanstaande evaluatie - een heroverweging van VT-trajecten voor specialistische geneesmiddelen op zijn plaats.

Wij vertrouwen erop u met deze informatie van dienst te zijn geweest.

Met vriendelijke groet,
Zorgverzekeraars Nederland

Mevrouw J.G.W. Lensink MSc,
Directeur Zorg

Van:
Verzonden: dinsdag 24 mei 2016 15:25
Aan:
CC:
Onderwerp: RE: Consultatie concept voortgangsrapportage 2016 (voorwaardelijke toelating tot het basispakket)

Geachte mevrouw S ,

Hier reageren wij op de voortgangsrapportage 2016 voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Wij hebben de rapportage voorgelegd aan de umc's.

Van het AMC ontvingen wij de volgende opmerkingen:

- De afdeling Inwendige- en uitwendige specialisme heeft geen opmerkingen, echter, wachten zij het definitieve rapport van de renale denervatie af, omdat zij ernstige twijfels hebben of deze behandeling het klinische research stadium is ontstegen, dan wel dat het effectief is.
- De afdeling Dermatologie komt in dit conceptvoorstel alleen ter sprake in sectie 3.9 (melanoom behandeling). De genoemde patiëntengroep (met uitgezaaide melanoom) wordt niet op deze afdeling van het AMC behandeld, deze afdeling is dan ook niet bij dit onderzoek betrokken.
- De afdeling Klinische methoden & Public Health - Arbeid en Gezondheid geeft het advies om werk gerelateerde zorg in dit voorstel mee te nemen. Het is eigenlijk tegenwoordig bijna vanzelfsprekend om consequenties van aandoening/behandeling voor werkmogelijkheden mee te nemen in het zorgpakket. De afdeling verneemt graag of dit tot de mogelijkheden zou kunnen horen.

Van het MUMC+ ontvingen wij de volgende opmerkingen:

De MINT studie is bekend en onderwerp van discussie met Zorg Instituut Nederland en de collega's die de resultaten verwerkt hebben.
Feit is dat de studie, zoals nu gerapporteerd geleid heeft tot een negatief advies mbt vergoeding aan de minister.
De minister heeft daar eind vorig jaar reeds een brief over geschreven en de vergoedingen gestopt.
Het lijkt derhalve een voldongen feit.
De hoogleraren Pijngeneeskunde zullen overigens nog wel een zienswijze gesprek hebben met de penvoerders van de studie, maar dat lijkt verder niet meer van belang,

Van het UMCG ontvingen wij de volgende opmerkingen:

- Intra-arteriële thrombolyse: deze studie loopt ook in het UMCG: http://www.mrclean-trial.org/mr-clean-registry/participating-centers.html,
  Reactie van Uyttenboogaart d.d. 17-5-2016:
  De neurologie heeft geen wezenlijk commentaar op dit voorstel.
  De reagerende neuroloog is lid van een commissie aangesteld door de beroepsvereniging NVN en NVvR die zich bezig houdt met criteria voor IAT centra en IAT interventionalisten. In dit conceptvoorstel voor toelating van IAT tot basispakket wordt hier naar verwezen (in de zin dat vergoeding vermoedelijk wordt gehonoreerd aan centra die aan de door de commissie opgestelde criteria voldoen).

- Deelname vanuit UMCG; POINTER is vervolgstudie (http://www.pancreatitis.nl/index.php?option=com_content&view=article&id=43&Itemid=59&lang=nl
  Voorlopige reactie vanuit de Chirurgie: mail van Sijbrand Hofker d.d. 9-5-2016

De resultaten van het onderzoek worden afgewacht, maar verwachten wel dat de resultaten geïmplementeerd worden? Kennelijk wordt er ook een (vervolg) observationeel vervolgonderzoek gedaan. Als pts toestemming geven voor het observationele onderzoek dan worden de kosten voor de experimentele behandeling vergoed! Er kan dan gekozen worden voor de experimentele behandeling volgens het protocol van de trial.

Het Erasmus MC heeft ook een reactie op de consultatie willen geven, maar vond hiervoor binnen de gestelde reactie termijn geen gelegenheid.

Overigens is de NFU, gelet op de snelheid van de innovatie in de curatieve zorg en het belang hiervan voor de ontwikkeling van kosteneffectieve, evidence based behandelingen, bezorgd over het geringe aantal interventies dat in de afgelopen jaren, en het komende jaar zijn, of worden toegelaten. De doorlooptijd van de procedure van indiening tot aan de voorwaardelijke toelating is circa twee jaar. Dit is eveneens een punt van aandacht. Hierbij moet overigens ook aandacht zijn voor voldoende capaciteit bij HTA groepen en klinische epidemiologie.

Met vriendelijke groet,

Frank de Bos
Coördinator

Oudlaan 4 | Postbus 9696, 3506 GR UTRECHT
T +31 (0)30 2739 642 | M +31 (0)6 54 28 68 77 | bos@nfu.nl
T +31 (0)30 2739 880 | www.nfu.nl

Van:
Verzonden: donderdag 19 mei 2016 15:51
Aan:
CC:
Onderwerp: Reactie NVZ --> FW: Consultatie concept voortgangsrapportage 2016 (voorwaardelijke toelating tot het basispakket)

Geachte mevrouw S en mevrouw S,

Dank voor de uitnodiging om te reageren op het concept 'Voortgangsrapportage 2016 voorwaardelijke toelating tot het basispakket'. Hieronder treft u onze opmerkingen aan. Bijgevoegd: een samenvatting van de informatie die ziekenhuizen hebben aangeleverd voor de bespreking van het instrument voorwaardelijke toelating met VWS op 18 april. De antwoorden maken concreet waar de voornaamste knelpunten liggen en welke aanpassingen gewenst zijn.

Algemeen
De ziekenhuizen en de NVZ zijn blij met een regeling van voorwaardelijke toelating tot het basispakket/ financiering van veelbelovende innovaties die nog niet voldoen aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Dit is voor onze leden een belangrijk instrument om innovatieve zorg te kunnen leveren. Het blijkt dat bij de ziekenhuizen groot innovatiepotentieel aanwezig is. Het instrument biedt een goede mogelijkheid om innovaties in de praktijk te toetsen. De ziekenhuizen willen graag over een dergelijk instrument blijven beschikken. Wel zijn verbeteringen noodzakelijk.

Verbeterpunten
Wij herkennen de knelpunten en verbeterpunten die u in het rapport beschrijft. Wij vragen in het bijzonder uw aandacht voor verbetering rondom de volgende aspecten:

Doorlooptijden/ bureaucratie

- Doorlooptijden zijn vaak erg lang (tijd vanaf moment van indiening tot ingangsdatum van eerste vergoeding). Voordat er toestemming is om te beginnen, gaat al gauw een jaar of langer voorbij. Dit is teveel voorbereidingstijd voordat een project kan starten. Innovaties moeten hierdoor te lang worden voorgefinancierd. Er is grote behoefte aan een snellere procedure.
- Ook is er met het convenant veel overlap tussen de verschillende vereiste instrumenten. De METC binnen het ziekenhuis stelt eisen aan de kwaliteit en vorm van de innovatie die niet altijd overeenkomen met de eisen uit het convenant. Dit conflicteert en geeft onnodige vertraging. De afstemming hiertussen moet beter.

Vergoedingssystematiek

Ziekenhuizen ervaren onder andere de volgende knelpunten. De vergoedingssystematiek zou hiervoor moeten worden aangepast:

- Het maken van afspraken met de verzekeraars over vergoeding van de innovatie verloopt problematisch. De aanbeveling is om deze zorg te financieren met een maximum tarief vanuit het gereguleerde segment. Het geven van een prijsonderbouwing is erg ingewikkeld, omdat hiernaar onderzoek wordt gedaan binnen de studie.
- Dat de NZa vanaf 2017 een aparte code beschikbaar heeft voor voorwaardelijk toegelaten zorg gaat hierbij zeker helpen.
- Onderhandelingen met zorgverzekeraars leiden vaak niet tot extra budget. Omzetplafonds worden vaak niet opgehoogd, terwijl er macro wel extra gelden beschikbaar zijn gesteld voor toepassing van dit instrument. Als de innovatie niet in de plaats komt van reguliere zorg, zou deze extra moeten worden gefinancierd, bovenop de afspraken over de overige zorg. Dit kan door per

project aanvullende PxQ afspraken te maken. Dit punt zou meer onder de aandacht gebracht moeten worden.
- Het is wenselijk om binnen het instrument ook gelden vrij te maken voor wetenschappelijk onderzoek. De extra kosten verbonden aan het onderzoek worden door de zorgverzekeraars vaak niet vergoed.

Rollen verzekeraars en Zorginstituut
- Samenwerking tussen onderzoeksteam, Zorginstituut en ZonMw loopt prima.
- Samenwerking met zorgverzekeraars moet beter. Ziekenhuizen ervaren weinig ondersteuning van zorgverzekeraars bij het totstandbrengen en vergoed krijgen van de innovatie of bij het maken van (kosten) analyses. Onbekendheid met het instrument speelt hierbij ook een belangrijke rol (volgende punt).

Informatievoorziening
- Partijen in het veld (ziekenhuizen, patiënten, verzekeraars en onderzoekers) zijn niet goed op de hoogte van het instrument van de voorwaardelijke toelating. Ook is er onduidelijkheid of zorg wel of niet tot het verzekerde pakket behoort. Vergroten van bekendheid draagt eraan bij dat er meer gebruik van het instrument gemaakt kan worden. Het Zorginstituut, maar ook de branches hebben hier een rol. De NVZ overlegt graag met u hoe de informatievoorziening beter kan.

Wij hopen dat de regeling op korte termijn op deze punten kan worden verbeterd. Wij zijn graag bereid daarvoor input te leveren, waar mogelijk en gewenst.

Ook nodigen wij u graag uit om het instrument van voorwaardelijke toelating tijdens een bijeenkomst met onze leden, te komen bespreken. We nemen hierover graag binnenkort contact met u op.

We hopen dat dit commentaar bijdraagt aan verbetering van de regeling opdat nog meer patiënten kunnen profiteren van veelbelovende innovaties en ziekenhuizen nog meer en beter gebruik kunnen maken van deze belangrijke regeling.

Met vriendelijke groet,

Harrie Kemna
senior beleidsadviseur

T 030 273 93 31
M 06 24 66 29 93

Oudlaan 4
Postbus 9696
3506 GR Utrecht

h.kemna@nvz-ziekenhuizen.nl
www.nvz-ziekenhuizen.nl

nefarma

Zorginstituut Nederland
t.a.v. Mevrouw mr. P.C. S
en mevrouw dr. H. S
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Den Haag, 20 mei 2016

Kenmerk: JO/JO/2016/00783
Betreft: Reactie Nefarma op ZIN voortgangsrapportage 2016 voorwaardelijke toelating

Geachte mevrouw S, geachte mevrouw S,

Nefarma stelt het op prijs een reactie te kunnen geven op de voortgangsrapportage 2016 voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

In onze reactie gaan wij niet in op de specifieke casuïstiek. Wij verwijzen daarbij naar de reacties van onze leden.
Wel willen wij de volgende algemene opmerkingen aan u meegeven:

- Het Zorginstituut geeft in deze voortgangsrapportage niet aan hoe deze interfereert met het initiatief van VWS waarbij het voorwaardelijke toelatingsinstrument wordt geëvalueerd. Voor de volledigheid voegen wij het verslag van deze bijeenkomst, waarin ook onze opmerkingen zijn verwerkt als bijlage toe
- Een interventie voldoet niet aan de 'Stand van de Wetenschap en Praktijk' in geval van geen gegevens of onvoldoende methodologische kwaliteit. Indien een interventie niet voldoet aan het 'Stand van de Wetenschap en Praktijk' criterium geldt er geen aanspraak. Het criterium van onvoldoende methodologische kwaliteit is lastig interpreteren, zeker als het gaat om de beoordeling van reeds geregistreerde geneesmiddelen. Registratie van geneesmiddelen is op basis van zeer gedegen en veelomvattende klinische studies. Zou het criterium van onvoldoende methodologische kwaliteit dan niet verder geoperationaliseerd dienen te worden voor met name geneesmiddelen om het risico van willekeur te voorkomen.
- In het document wordt consequent gesproken over (kosten)effectiviteit. In beginsel is het voorwaardelijk toelatingsinstrument bedoeld voor toetsing van de effectiviteit en secondair kan daar dan ook de kosteneffectiviteit in meegenomen worden.
- Aanspraak op een interventie die voorwaardelijk wordt toegelaten is onderhevig aan voorwaarden. Een van de belangrijkste voorwaarden is deelname aan onderzoek. Omdat er gesproken wordt over voorwaarden in plaats van voorwaarde lijkt het van belang deze voorwaarden en eventueel ook uitzonderingen helder te schetsen.
- Er wordt in het rapport gesproken over hoofdonderzoek en nevenonderzoek, waarbij hoofdonderzoek aangemerkt wordt als een RCT en nevenonderzoek als een observationele studie. Voor geregistreerde geneesmiddelen zijn RCT's uitgevoerd op basis waarvan registratie toegekend is. Voor specifieke effectiviteitsvragen is het maar de vraag of het haalbaar is om specifiek voor de Nederlandse situatie een volledige RCT op te zetten. Registratiestudies zijn veelal enorme studies waarvoor in meerdere landen patiënten geïncludeerd worden.

Bezoek het Farmahuis
www.farmahuis.nl

Prinses Margrietplantsoen 39 | Postbus 11633 | t +31 (0)70 313 22 22 | info@nefarma.nl | KvK Utrecht 40482407 | IBAN NL58DEUT0448217430
2595 AM Den Haag | 2502 AP Den Haag | f +31 (0)70 313 22 30 | www.nefarma.nl | BTW NL802049266B01 | BIC DEUTNL2N

Daarnaast is het de reële vraag of het niet zo is dat een observationele studie je juist niet veel meer informatie geeft. RCT's tonen werkzaamheid aan en epidemiologische (observationele) studies in de dagelijkse praktijk bij heterogene populaties geven inzicht in de effectiviteit. Kortom, het is ons inziens van belang om althans bij geneesmiddelen niet zo strikt vast te houden aan de huidige opsplitsing tussen hoofd- en nevenonderzoek met RCT als *de* opzet voor het hoofdonderzoek.

- Het is van belang om te realiseren dat er wel degelijk een verschil zit tussen 'bottom-up' en 'top-down' casuïstiek. Voor 'bottom-up' aanvragen is het zo dat voorwaardelijke toelating een kans is om patiënten toegang te geven tot potentieel goede interventies waar nog onvoldoende bewijs voor bestaat. Bij 'top-down' casuïstiek volgt voorwaardelijke toelating op een negatief oordeel. Het vertrekpunt om gezamenlijk tot een convenant te komen is in beide situaties anders. Het is dan ook maar de vraag of van een éénduidig proces voor 'bottom-up' en 'top-down' kan worden gesproken.
- Alhoewel er in de voortgangsrapportage wordt gesproken over procedure en criteria, lijkt er met name nog veel onduidelijkheid over de criteria.
- Voorwaardelijke toelating kan maximaal 4 keer per jaar, wat voor praktische consequenties levert dit op voor budgettering en patiënttoegang.

Mocht u naar aanleiding van deze reactie nog vragen hebben dan kunt u met mij contact opnemen (tel.: 0703132214 of per mail: j.oltvoort@nefarma.nl).

Met vriendelijke groet,

Jan Oltvoort
Senior Beleidsadviseur Gezondheidseconomie

cc dhr. L.P.Feis, VWS