



College voor Zorgverzekeringen

## Voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2015

Datum	3 maart 2014
Status	Definitief



## Colofon

Uitgave  
Volgnummer  
Auteurs

Contactpersoon

Afdeling

Uit te brengen aan



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

### Inleiding—7

- 1 Voorwaardelijke toelating: doel, achtergrond, regels—9**
  - 1.1 Het basispakket—9
  - 1.2 Vormgeving van de voorwaardelijke vergoeding—9
  - 1.3 Gevolgen van de wijziging in de regelgeving per 1 januari 2014—10
  
- 2 Procedure voorwaardelijke toelating—13**
  - 2.1 Inleiding—13
  - 2.2 Selectiecriteria—13
  - 2.3 Rol WAR en CDO—14
  - 2.4 Dossiereisen—15
  - 2.5 Beoordeling van de ingediende dossiers (ronde voorwaardelijke toelating 2015)—15
    - 2.5.1 Uitkomst toetsing aan primaire criteria—16
    - 2.5.2 Uitkomst toetsing aan secundaire criteria—17
  - 2.6 Onderwerpen geselecteerd voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2015—17
  - 2.7 Tabel met rangorde onderwerpen, kwaliteitsbeoordeling en kostenprognoses—19
  
- 3 Ervaringen met voorwaardelijke toelating tot het pakket—21**
  - 3.1 Voorwaardelijke toelating 2012—21
  - 3.2 Voorwaardelijke toelating 2013—22
    - 3.2.1 Intra-arteriële thrombolysen/thrombectomie—22
    - 3.2.2 Renale denervatie bij therapieresistente hypertensie—23
  - 3.3 Voorwaardelijke toelating 2014—24
    - 3.3.1 Autologe stamceltransplantatie bij therapierefractaire patiënten met de ziekte van Crohn—24
    - 3.3.2 Transluminale endoscopische step-up benadering bij patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose.—24
  
- 4 Reacties van partijen—25**
  - 4.1 Reactie ZonMw—25
  - 4.2 Reactie Nefarma—25
  - 4.3 Reactie Zorgverzekeraars Nederland (ZN)—25
  - 4.4 Reactie Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ)—26
  - 4.5 Reactie Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NFU)—26
  - 4.6 Reactie Orde van Medisch Specialisten (OMS)—26
  - 4.7 Reactie Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)—26
  - 4.8 Reactie Nefemed—27
  - 4.9 Reactie Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV)—28
  
- 5 Conclusies en advies—29**
  - 5.1 Advies voorwaardelijke toelating 2015—29
  - 5.2 Aandachtspunten bij het instrument voorwaardelijke toelating—29
    - 5.2.1 'bestaande zorg' voorwaardelijk toelaten?—29
    - 5.2.2 Wat is de voornaamste doelstelling van het instrument voorwaardelijke toelating?—30

- 5.2.3 Onderzoek versus dagelijkse praktijk—31
- 5.2.4 De beoordeling door de medisch-ethische commissies—31
- 5.2.5 ATMPs en off-label gebruik—31
- 5.2.6 Instrument voorwaardelijke toelating en hulpmiddelenzorg—32

**6 Vaststelling advies—33**

**Bijlage 1. Samenvatting van de geselecteerde interventies—34**

**Bijlage 2. Reacties geconsulteerde partijen—45**

## Samenvatting

Vanaf 1 januari 2012 is het mogelijk 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 (Zvw). De voorwaarde bestaat uit de eis van het verzamelen van gegevens over effectiviteit en (eventueel) kosteneffectiviteit in een periode van maximaal vier jaar. Deze gegevens moeten het CVZ in staat stellen om aan het eind van die periode een besluit te nemen over wel of geen definitieve toelating tot het basispakket.

In het afgelopen jaar was het opnieuw mogelijk voor partijen in de zorg om onderwerpen in te dienen voor voorwaardelijke toelating tot het pakket. ZonMw heeft voor de bijbehorende onderzoeksvoorstellen budget vrijgemaakt; ook hiervoor kon een aanvraag worden ingediend.

Aan de hand van eerder gepubliceerde selectiecriteria heeft het CVZ de ingediende voorstellen beoordeeld, daarbij geadviseerd door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De criteria hebben enerzijds betrekking op de –wettelijke- geschiktheid van de interventie en de haalbaarheid van het onderzoek, anderzijds op de maatschappelijke relevantie en de verwachte meerwaarde van de interventie. De beoordeling van de wetenschappelijke kwaliteit van de ingediende onderzoeksvoorstellen is door ZonMw uitgevoerd volgens de algemene procedure van hoor en wederhoor; de Commissie DoelmatigheidsOnderzoek (CDO) heeft het definitieve kwaliteitsadvies verzorgd.

In totaal zijn negen dossiers ingediend. Drie hiervan zijn afgefallen om verschillende redenen. In één geval was het CVZ van mening dat de betreffende interventie al deel uitmaakt van het verzekerde pakket. In de andere twee gevallen sloot volgens het CVZ onder andere het onderzoeksvoorstel niet aan op de bestaande lacune in kennis. De overige vijf dossiers zijn beoordeeld als relevant en veelbelovend. Voor twee van de vijf geldt bovendien dat zij om een interventie gaan waarvoor een duidelijke patiëntenvoorkeur bestaat, terwijl de interventie nog onvoldoende aangetoond effectief is. Dit verhoogt nog de relevantie van deze onderwerpen. De wetenschappelijke kwaliteit van elk van de dossiers is door de CDO (ZonMw) beoordeeld als goed tot zeer goed.

Het CVZ adviseert aan de minister van VWS om deze vijf interventies voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket. De kostenprognose van voorwaardelijke toelating van deze vijf interventies bedraagt in totaal € 2.9 milj. De interventies zijn de volgende:

- Vaccinaties met autologe, natuurlijk circulerende dendritische cellen beladen met synthetische peptides bij patiënten met een st III maligne melanoom;
- Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie ter preventie van het ontwikkelen van peritonitis carcinomatosa bij hoog risico colorectaal carcinoom;
- Tumorfiltrerende lymfocyten voor de behandeling van st IV maligne melanoom;
- Percutane transforaminale endoscopische discectomie (PTED) bij patiënten met een lumbale hernia (HNP);
- Autologe vettransplantatie bij borstreconstructies na borstkanker.

Het advies wordt uitvoerig beargumenteerd in dit rapport. Daarnaast bespreken we de voortgang van de in 2012, 2013 en 2014 voorwaardelijk tot het pakket toegelaten interventies. Deze ervaringen en de nu gevolgde procedure geven opnieuw aanleiding het voorwaardelijke toelatingsprogramma te evalueren en waar mogelijk te verbeteren. Eén van de aandachtspunten is de wens om ook 'bestaande zorg' binnen de voorwaardelijke toelating te onderzoeken, i.e. zorg waarvoor het bewijs van effectiviteit onvoldoende is. Een volgend punt is de discussie over onderzoek versus dagelijkse praktijk: zijn de resultaten van onderzoek wellicht al verouderd op het moment van publicatie? Op deze en andere punten gaan wij in.

Eerder hebben we geconstateerd dat toelating tot het verzekerde pakket op gespannen voet staat met de vereiste van het doen van/deelnemen aan goed onderzoek. De wetswijziging die per 1 januari 2014 is ingevoerd, en die we in dit rapport uitvoerig bespreken, komt hier deels aan tegemoet. De wetswijziging houdt in dat vanaf 1 januari 2014 de voorwaardelijk toegelaten zorg alleen nog vergoed wordt als de verzekerde deelneemt aan het onderzoek (vóór deze datum kon voorwaardelijk toegelaten zorg ook worden vergoed indien geleverd buiten onderzoeksverband). Deze wetswijziging is welkom, omdat het stimulerend werkt op het uitvoeren van het onderzoek en omdat het recht doet aan de voornaamste doelstelling van de voorwaardelijke toelating, namelijk dat er gegevens worden verzameld aan de hand waarvan het CVZ te zijner tijd een besluit kan nemen over wel of geen definitieve toelating tot het basispakket. Tegelijkertijd brengt de wetswijziging een aantal onduidelijkheden met zich mee, zeker voor de al lopende studies. Over deze onduidelijkheden is nog overleg gaande met het Ministerie van VWS.

Op grond van de in dit rapport beschreven onderbouwing van de onderwerpen en de bijbehorende kostenprognoses kan de minister van VWS een weloverwogen besluit nemen over de voorwaardelijke toelating tot het pakket per 1 januari 2015.



## Inleiding

De Minister van VWS heeft per 1 januari 2012 de bevoegdheid gekregen om bepaalde 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 (Zvw).

De voorwaarde bestaat uit de eis van het verzamelen van gegevens over effectiviteit (en eventueel kosteneffectiviteit) in een periode van maximaal vier jaar. Deze gegevens dienen van voldoende kwaliteit te zijn om aan het eind van deze periode een besluit te kunnen nemen over definitieve toelating of tot uitstroom uit het pakket.

In dit rapport beschrijven we de indienings- en beoordelingsprocedure die voor de voorwaardelijke toelating is ingericht. Ook in het afgelopen jaar zijn onderwerpen ingediend die door het CVZ zijn beoordeeld. We presenteren de geselecteerde interventies en beschrijven hoe het advies over voorwaardelijke toelating tot stand is gekomen. Zowel de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) van het CVZ als de Commissie Doelmatigheidsonderzoek (CDO) van ZonMw zijn hierbij nauw betrokken geweest.

Voor het eerst in 2012, en vervolgens in 2013 en 2014 heeft de minister, op geleide van adviezen van het CVZ, een aantal interventies voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. De ervaringen die wij er tot nu toe mee hebben opgedaan geven aanleiding tot verdere verbetering van de gehele procedure.

Per 1 januari 2014 heeft bovendien een wijziging in de regelgeving plaatsgevonden die moet bevorderen dat de voorwaardelijke toelating leidt tot het verzamelen van methodologisch hoogstaande gegevens over de effectiviteit van de interventie.

Leeswijzer: In dit advies gaan we in hoofdstuk 1 in op de achtergrond van voorwaardelijke toelating tot het verzekerde pakket: wat is het doel, hoe is de regeling vormgegeven. Ook in dit hoofdstuk wordt de recente wijziging in de regelgeving besproken. In hoofdstuk 2 beschrijven we eerst de procedure voor de indiening, beoordeling en selectie van voor voorwaardelijke toelating geschikte onderwerpen. Daarna volgt bespreking van de daadwerkelijk geselecteerde interventies. De ervaringen met voorwaardelijke toelating tot nu toe komen aan de orde in hoofdstuk 3. In hoofdstuk 4 geven we de reacties op het conceptrapport van de geconsulteerde partijen in de zorg weer. Hoofdstuk 5 bevat het advies aan de minister van VWS en een uiteenzetting van aandachtspunten bij het instrument voorwaardelijke toelating. Tot slot volgt in hoofdstuk 6 de datum van vaststelling van het advies.



# 1 Voorwaardelijke toelating: doel, achtergrond, regels

## 1.1 Het basispakket

Uitgangspunt van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is dat alleen zorg die als effectief en kosteneffectief beschouwd kan worden onderdeel zou moeten uitmaken van het basispakket. De eis van effectiviteit is expliciet vastgelegd in de wet. De term die daarvoor gebruikt wordt is 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Het CVZ heeft als taak om te verduidelijken, desgewenst, of zorg voldoet aan dit criterium. Als er geen gegevens zijn, of gegevens met een onvoldoende methodologische kwaliteit moet de conclusie volgen dat de zorg niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is. De betreffende zorg zit dan niet in het basispakket van de Zvw. Dit doet niet altijd recht aan de realiteit, namelijk dat er vaak enige mate van onzekerheid is over de effectiviteit van een interventie. Het feit dat een interventie niet vergoed wordt uit de basisverzekering 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 waardevol is. Met name dus als het gaat om potentieel waardevolle zorg kan het van belang zijn om door middel van voorwaardelijke vergoeding van de zorg (veel gebruikte term: conditional reimbursement) te bevorderen dat het verzamelen van gegevens over (kosten)effectiviteit voortvarend verloopt. Hierop kan dan vlot een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit van de interventie volgen, leidend tot continuering van de vergoeding, of beëindiging ervan.

In geselecteerde gevallen is dus voorwaardelijke vergoeding van een interventie een goed instrument. Dit houdt in dat de kosten van de interventie worden vergoed op voorwaarde dat er gelijktijdig gegevens van een zo hoog mogelijk niveau worden verzameld over de effectiviteit en eventueel de kosteneffectiviteit.

## 1.2 Vormgeving van de voorwaardelijke vergoeding

Er zijn verschillende manieren waarop het onder voorwaarden financieren van zorg kan worden vormgegeven: via een subsidieregeling of via tijdelijke toelating tot het basispakket.<sup>1</sup> De regering heeft gekozen voor de laatste methode. Per 1 januari 2012 is het instrument van voorwaardelijke toelating tot het basispakket geïntroduceerd. In het Besluit zorgverzekering (Bzv) is een bepaling opgenomen die inhoudt dat de minister bij ministeriële regeling kan bepalen dat zorg die niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk toch tijdelijk en voor een periode van maximaal vier jaar onder de basisverzekering valt. In de toelichting hierop staat:

'In die periode moeten de noodzakelijke gegevens worden verzameld voor een beslissing over de vraag of de zorg definitief in het pakket wordt opgenomen danwel er in blijft. Voorwaardelijke toelating kan ook leiden tot een beslissing om een bepaalde behandelmethode in zijn geheel uit het verzekerde pakket te verwijderen, dan wel tot aanscherping in de aanspraken van de indicatievoorwaarden voor een behandelmethode.'

<sup>1</sup> Voorwaardelijke financiering in het kader van een verantwoord pakket. CVZ, Diemen. Publicatienr. 283, 2009. Zie [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).

Deze voorwaardelijke toelating is tot nu toe alleen voor geneeskundige zorg in de betekenis van de Zvw mogelijk gemaakt.<sup>2</sup>

De vergoeding van zorg was in deze regelgeving echter niet gekoppeld aan deelname aan het onderzoek dat deel uitmaakt van de voorwaarden, er bestond ook 'aanspraak' op de zorg zonder deelname aan onderzoek. Dit heeft een aantal nadelen. In de eerste plaats is het onwenselijk, vanuit het oogpunt van veiligheid, dat zorg waarover nog veel onzekerheden bestaan, geleverd wordt buiten onderzoeksverband.<sup>3</sup> Professionals zouden vanuit hun medische taakopvatting geen zorg moeten aanbieden (buiten onderzoeksverband) die nog onvoldoende evidence-based is. In de tweede plaats kan door het ontbreken van een verplichting tot deelname aan een studie (trial of dataregistratie) het uitvoeren van een studie zelfs worden belemmerd: verzekeren en zorgaanbieders kunnen voorkeur hebben voor het verkrijgen en leveren van de betreffende zorg zonder de ballast van het onderzoek. Tenslotte zijn er ook financiële argumenten om de vergoeding te beperken tot deelname aan de studie. Het is immers nog geen uitgemaakte zaak dat de voorwaardelijk toegelaten zorg daadwerkelijk een aanwinst zal zijn voor het basispakket: dit nu moet juist in de periode van voorwaardelijke toelating worden uitgezocht. Het vergoeden van zorg zonder dat er onderzoeksgegevens voor terug komen, waardoor niet vastgesteld kan worden of de zorg wel of niet (kosten)effectief is, kan bepaald niet beschouwd worden als een zinnige en zuinige besteding van de collectief (verplicht) opgebrachte premies.

In het in mei 2013 aan de minister uitgebrachte rapport 'Voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2014' heeft het CVZ om bovenstaande redenen aan de minister van VWS geadviseerd om in plaats van voorwaardelijke toelating tot het pakket, de voorwaardelijke vergoeding te realiseren door middel van een subsidieregeling. Echter, indien de voorwaardelijke toelating tot het pakket zou worden gehandhaafd, zouden naar de mening van het CVZ in ieder geval de volgende zaken geregeld moeten worden:

- dat deelname aan het onderzoek als voorwaarde gesteld wordt voor het recht op (vergoeding van) zorg
- dat de zorg alleen geleverd mag worden ten laste van de basisverzekering door de centra die het onderzoek uitvoeren.

### **1.3 Gevolgen van de wijziging in de regelgeving per 1 januari 2014**

De regelgeving betreffende de voorwaardelijke toelating tot het basispakket is naar aanleiding van het in mei 2013 uitgebrachte rapport van het CVZ per 1 januari 2014 gewijzigd. Met ingang van die datum is bepaald dat alleen aanspraak bestaat op de voorwaardelijk toegelaten zorg indien de verzekerde deelneemt aan het onderzoek.<sup>4</sup> Deze beperking is zowel aangebracht voor de zorg die al vóór 1 januari 2014 voorwaardelijk tot het pakket was toegelaten als voor de zorg waarvoor per 1 januari 2014 voorwaardelijke toelating tot het pakket is geïntroduceerd.

<sup>2</sup> Geneeskundige zorg houdt in: zorg zoals huisartsen, medisch specialisten, klinisch psychologen en verloskundigen plegen te bieden. Verder omvat geneeskundige zorg: dyslexiezorg, zorg bij stoppen-met-roken programma's, geriatrische revalidatie en paramedische zorg (volgens de in het Bzv en Rzv beschreven voorwaarden). Dit betekent dat voor andere zorgvormen, zoals bijvoorbeeld hulpmiddelenzorg of mondzorg voorwaardelijke toelating niet mogelijk is. Per 1 januari 2014 is de mogelijkheid van voorwaardelijke toelating ook gerealiseerd voor extramurale farmacie.

<sup>3</sup> Primum non nocere (First, do no harm).

<sup>4</sup> De wijziging van de Regeling zorgverzekering is opgenomen in Staatscourant 2013, nr. 19910.

De vóór 2014 voorwaardelijk toegelaten zorg betreft:

- behandeling van chronische aspecifieke rugklachten met toepassing van anaesthesiologische pijnbestrijdingstechnieken
- behandeling van therapieresistente hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie
- behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële trombolysie.

Als beperkende voorwaarde geldt nu dat de verzekerde alleen de zorg (vergoed) krijgt ten laste van de basisverzekering indien deze deelneemt aan het onderzoek dat wordt gedaan om de effectiviteitsvraag te beantwoorden.<sup>5</sup> Voor verzekerden die op 31 december 2013 reeds in behandeling zijn en niet deelnemen aan dit onderzoek is een overgangsregeling getroffen. Deze verzekerden behouden recht op de zorg gedurende de resterende periode van de voorwaardelijke toelating voor zover zij voldoen aan de voorwaarden die op 31 december 2013 golden.

De minister heeft voorts op basis van het rapport van het CVZ van mei 2013 twee interventies voorwaardelijk toegelaten tot het pakket van 1 januari 2014 tot uiterlijk 1 januari 2018. De omschrijving van deze zorg is als volgt:

- behandeling door middel van transluminale endoscopische step-up benadering van een geïnfecteerde pancreasnecrose
- het verrichten van een autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn.

Ook voor deze interventies geldt als beperkende voorwaarde: "indien de verzekerde deelneemt aan het onderzoek dat door ZonMw wordt gefinancierd".

Er zijn op dit moment (begin maart 2014) nog enkele onduidelijkheden over de interpretatie van de wijziging in regelgeving. Er vindt nog overleg plaats met VWS over de volgende punten.

- Toelating tot het pakket impliceert dat er aanspraak is op zorg. Tegelijkertijd is er de voorwaarde dat er deelgenomen dient te worden aan onderzoek. Als in het kader van de voorwaardelijke toelating een RCT wordt uitgevoerd staat vast hoeveel patiënten nodig zijn voor het welslagen van de studie. Als dit aantal is behaald en de inclusiefase wordt afgesloten zal de zorg dus niet meer geleverd worden in het kader van het onderzoek, terwijl deze nog wel deel uitmaakt van het pakket.<sup>6</sup>
- Voor twee onderwerpen die in 2012 resp. 2013 voorwaardelijk zijn toegelaten geldt dat er naast de RCT een observationeel deel is opgezet om patiënten die de interventie ondergingen maar niet werden gerandomiseerd te kunnen bestuderen. Onduidelijk is nog of deze observationele studies vallen onder de omschrijving "indien de verzekerde deelneemt aan het onderzoek dat door ZonMw wordt gefinancierd", zoals opgenomen in de gewijzigde regelgeving per 1 januari 2014.

<sup>5</sup> Voor de twee eerst genoemde behandelingen die al voor 2014 voorwaardelijk zijn toegelaten, luidt de beperkende voorwaarde: "indien de verzekerde deelneemt aan het onderzoek dat door ZonMw wordt gefinancierd". Voor de derde behandeling (IAT) luidt de beperkende voorwaarde: "indien de verzekerde deelneemt aan de gerandomiseerde multicenter studie 'Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands (MR CLEAN)'".

<sup>6</sup> De zorg is nl. voorwaardelijk toegelaten voor een duur van maximaal vier jaar, in principe tot het moment dat het CVZ met een nieuw standpunt komt. Er is dus altijd een periode tussen het afsluiten van de inclusiefase van een onderzoek en het beëindigen van de follow-upfase en het analyseren van de gegevens.



## 2 Procedure voorwaardelijke toelating

### 2.1 Inleiding

Het CVZ heeft een procedure ingericht voor het indienen en vervolgens het beoordelen, selecteren en prioriteren van onderwerpen voor voorwaardelijke toelating tot het pakket. Bij het indienen van een voorstel voor voorwaardelijke toelating kan tegelijkertijd een subsidieverzoek worden ingediend voor het onderzoeksdeel bij het programma DoelmatigheidsOnderzoek (gerichte ronde) van ZonMw.<sup>7</sup>

Belangrijke kenmerken van de procedure zijn:

- beoordeling vindt plaats aan de hand van primaire en secundaire criteria;
- er zijn duidelijke dossiereisen geformuleerd over inhoud en financiële aspecten;
- voorselectie vindt plaats door het CVZ, daarbij geadviseerd door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR);<sup>8</sup>
- prioritering van de onderwerpen vindt plaats met behulp van een multicriteria-analyse;
- beoordeling van de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoeksdeel vindt plaats volgens de algemene ZonMw procedure (hoor en wederhoor); de commissie DoelmatigheidsOnderzoek (CDO) geeft het definitieve kwaliteitsadvies aan het CVZ.<sup>9</sup>

De geselecteerde onderwerpen worden voorgelegd aan de partijen in de zorg<sup>10</sup> in een bestuurlijke consultatieronde. Vervolgens wordt de uiteindelijke selectie, na bespreking in de ACP, vastgesteld door de Raad van Bestuur van het CVZ. De minister van VWS neemt het formele besluit. Het tijdig, namelijk in maart 2014 uitbrengen van dit advies, maakt het de minister mogelijk om financiering te vinden tijdens de voorjaars-begrotingsonderhandelingen.

### 2.2 Selectiecriteria

Deze zijn eerder uitvoerig beschreven<sup>11</sup> en aan de hand van de ervaringen tot nu toe verder ontwikkeld. In de 'procedurebrief' van juni 2013 zijn de selectiecriteria aan de partijen in de zorg meegedeeld.<sup>12</sup>

De primaire criteria gaan vooral over de haalbaarheid van een succesvolle voorwaardelijke toelating. Deze criteria dienen met JA of NEE te worden beantwoord; een NEE betekent dat het onderwerp niet geschikt is en dus afvalt. De secundaire criteria betreffen vooral de maatschappelijke relevantie van de aandoening en de verwachte meerwaarde van de interventie. Op grond van deze criteria wordt een rangorde in de onderwerpen gemaakt.

#### *Primaire criteria*

1. Betreft het geneeskundige zorg?
2. Zijn de werkzaamheid en de veiligheid van de zorg aangetoond?

<sup>7</sup> Zie [www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl) voor meer informatie over de gerichte ronde van het Doelmatigheidsprogramma.

<sup>8</sup> Voor de samenstelling van deze raad zie: <http://www.cvz.nl/organisatie/structuur/commissies>

<sup>9</sup> Voor de samenstelling van deze commissie zie: <http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-detail/doelmatigheidsonderzoek/opzet-programma/>

<sup>10</sup> Diverse koepels/verenigingen van professionals en instellingen, de zorgverzekeraars, semi- overheidsinstanties, patiëntenorganisaties.

<sup>11</sup> CVZ rapport 'Voorwaardelijke toelating/financiering van zorg'. April 2012.

<sup>12</sup> 'Voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg 2015, kenmerk ZA/2013064844.

<http://www.cvz.nl/pakket/werkwijze+pakketbeheer/voorwaardelijke+toelating>

3. In geval van innovaties: gaat het om zorg die veelbelovend is maar waarbij het ontbreken van financiering van de zorg het doen van goed onderzoek belemmert?
4. Is de cruciale evidence gap geïdentificeerd?
5. Is de onderzoeksvraag exact geformuleerd en afgestemd op de evidence gap?
6. Wordt het onderzoek opgezet en uitgevoerd binnen een samenwerkingsverband van meerdere instellingen?
7. Is het verkrijgen van de gewenste antwoorden haalbaar in de periode van voorwaardelijke toelating?
8. Is de kwaliteit van het voorgestelde onderzoek voldoende?

#### *Secundaire criteria*

1. Wat is de maatschappelijke ziektelast van de aandoening? Hierbij is gekeken naar de parameters morbiditeit en mortaliteit, incidentie en prevalentie.
2. Zijn er alternatieve interventies beschikbaar?
3. Wat is de verwachte meerwaarde van de interventie? Hierbij is gekeken naar de verwachte meerwaarde op het gebied van effectiviteit en kosteneffectiviteit, en op organisatorisch of sociaal gebied.
4. Zijn er studies elders gepland of gaande?
5. Wat is het 'evidence niveau' van het onderzoeksvoorstel?

### **2.3**

#### **Rol WAR en CDO**

In de eerste beoordelingsronde voorwaardelijke toelating (2012-2013) heeft het CVZ een werkgroep samengesteld met afgevaardigden van verschillende organisaties (ZonMw, ZN, DBC-Onderhoud, NPCF, NZA) die de ingediende dossiers beoordeelde op haalbaarheid en maatschappelijke relevantie. Hoewel partijen de mogelijkheid om deel te nemen aan de beoordeling zeer op prijs stelden, werd het ook als moeilijk ervaren, vanwege de hoeveelheid werk die het met zich mee bracht, maar ook vanwege conflicterende rollen. Bijvoorbeeld: de belangenbehartigende rol van de NPCF kan botsen met een inhoudelijke beoordeling en het aanbrengen van een rangorde in de onderwerpen. Mede omdat het CVZ inmiddels sinds begin 2013 een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft, is besloten om niet opnieuw een werkgroep samen te stellen maar in plaats daarvan de WAR om advies te vragen. In de praktijk is dit als volgt in zijn werk gegaan: het CVZ-bureau heeft per dossier een standpunt (over het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk') voorbereid en een beoordeling van haalbaarheid, maatschappelijke relevantie en verwachte meerwaarde. In een extra WAR-vergadering zijn deze standpunten en beoordelingen besproken en vervolgens geaccordeerd dan wel aangepast.

De Commissie DoelmatigheidsOnderzoek (CDO) van ZonMw geeft vervolgens een advies over de wetenschappelijke kwaliteit van de dossiers die de WAR positief heeft beoordeeld. Dit advies is gebaseerd op het oordeel van de referenten (hoor) en de reactie van de indiener daarop (wederhoor). Alleen dossiers waarvan het onderzoeksvoorstel door de CDO als minstens voldoende is beoordeeld, komen verder in de procedure.

Hoewel de doelen verschillend zijn (resp. voorwaardelijke toelating tot het pakket en subsidietoekenning voor wetenschappelijk onderzoek) overlappen de beoordelingen door WAR en CDO elkaar wel. Dit is vervelend als het leidt tot dubbel werk en/of discrepanties. Het ligt daarom voor de hand om in de volgende beoordelingsronde op één of andere manier een samenwerking van de twee commissies tot stand te



brengen. In het voorjaar van 2014 bespreken we dit met beide organisaties.

## 2.4 Dossiereisen

Via Projectnet (een online indieningssysteem van ZonMw) hebben partijen in de zorg in de periode juni – september 2013 de gelegenheid gekregen een dossier in te dienen. De dossiereisen zijn geformuleerd door CVZ, ZonMw, NZa en DBC-Onderhoud gezamenlijk en bestaan uit drie onderdelen: inhoudelijke gegevens, financiële gegevens en het onderzoeksvoorstel.

### 1. Inhoudelijke gegevens

- a) over de voorwaardelijk toe te laten interventie
- b) over de aandoening/indicatie
- c) over de vigerende standaard- of gebruikelijke behandeling
- d) gegevens over effectiviteit in de vorm van een systematische review van de literatuur; omschrijving van de lacune in kennis over effectiviteit
- e) gegevens over kosteneffectiviteit in de vorm van een systematische review van de literatuur; omschrijving van de lacune in kennis over kosteneffectiviteit
- f) het verwachte voordeel van de nieuwe interventie wat betreft effectiviteit en kosteneffectiviteit
- g) de toekomstige plaats van de nieuwe interventie in het behandelarsenaal
- h) de schriftelijke mening van de relevante beroepsgroep(en) en patiëntenorganisatie(s).

### 2. Financiële gegevens

- a) de kostprijs van de voorwaardelijk toe te laten interventie
- b) de kostprijs van de standaard- of gebruikelijke behandeling
- c) welke professionals/instellingen de zorg gaan leveren
- d) het (verwachte) volume aan zorg
- e) de kostenprognose
- f) beschikbaarheid van een prestatiebeschrijving (zorgactiviteit).

### 3. Het onderzoeksvoorstel

- a) onderzoeksvraag
- b) onderzoeksdesign
- c) economische evaluatie
- d) gegevens over andere lopende studies
- e) haalbaarheid en tijdschema
- f) begroting.

## 2.5 Beoordeling van de ingediende dossiers (ronde voorwaardelijke toelating 2015)

In totaal zijn negen dossiers ingediend (tabel 1). De beoordeling door CVZ en de WAR bespreken we hieronder uitgebreid. Parallel hieraan hebben we de leden van de werkgroep die eerder betrokken waren bij de beoordeling (NPCF, ZonMw, DBC-Onderhoud, NZa en ZN) in de gelegenheid gesteld om –inhoudelijke- opmerkingen te maken bij de ingediende dossiers. Alleen ZN (i.c. het Kenniscentrum medisch-specialistische zorg) heeft van deze mogelijkheid gebruik gemaakt. Waar relevant zijn de opmerkingen betrokken bij de beoordeling.

Tabel 1. Ingediende onderwerpen voor voorwaardelijke toelating in 2015

Hospital-at-home: een alternatief voor ziekenhuisopname in de eigen omgeving van de patiënt
Vaccinaties met dendritische cellen bij het melanoom st III
Extracorporele photofereze bij bronchiolitis obliterans na longtransplantatie
Ductoscopie bij tepeluitvloed
Percutane transforaminale endoscopische dissectomie bij een lumbale hernia
Hypertherme intraperitoneale chemotherapie als adjuvante behandeling bij patiënten met een colorectaal carcinoom en een hoog risico peritonitis carcinomatosa
Autologe vettransplantatie bij borstreconstructie na borstkanker
Whole genome sequencing bij de behandeling van congenitale afwijkingen
Tumor-infiltrerende lymfocyten vergeleken met ipilimumab

### 2.5.1 *Uitkomst toetsing aan primaire criteria*

Op grond van de primaire criteria zijn drie van de negen dossiers afgevallen. Daarnaast is één dossier teruggetrokken door de indieners.

Eén van de afgevallen dossiers betreft het bieden van een alternatief voor ziekenhuisopname in de eigen omgeving van de patiënt. Dit is zorg die naar de mening van het CVZ al deel uitmaakt van het verzekerde pakket, maar waarbij de organisatie en lokatie van de zorg vernieuwend zijn, waardoor het mogelijk nog schort aan passende tarieven. De Zorgverzekeringswet schrijft niet voor waar de zorg geleverd moet worden. Het is aan de zorgverzekeraars om bij de inrichting van de polis op dat punt keuzes te maken, en te bepalen wie de zorg levert en waar. Bovendien is het aan de zorgverzekeraars om eventueel als voorwaarde voor vergoeding te eisen dat er onderzoek wordt gedaan naar de prijs-kwaliteitsverhouding van de zorg. Het CVZ heeft om die reden de indieners geadviseerd contact te leggen met zorgverzekeraars.

Een volgend dossier betrof whole genome sequencing. Dit dossier is afgevallen omdat het voorgestelde onderzoek volgens het CVZ niet de gegevens op zou leveren die nodig zijn voor een –positief- pakketbesluit. Daarnaast heeft het onderwerp naar de mening van het CVZ ook ethische en juridische aspecten die onvoldoende belicht zijn in het dossier. Tenslotte zijn er onvoldoende aanwijzingen voor een landelijk draagvlak voor dit voorstel.

In het derde dossier ligt de focus op het onderzoeken van het werkingsmechanisme van een bepaalde interventie bij longtransplantatiepatiënten. In dit voorstel wordt evenmin –naar de mening van het CVZ- voldaan aan het vereiste dat het onderzoek antwoord moet kunnen geven op de vraag of de zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk is. Het CVZ vindt dat dergelijk onderzoek uit de academische component of een ander onderzoeksbudget gefinancierd zou moeten worden. Pas in latere instantie zou de interventie, gekoppeld aan een vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit, voor voorwaardelijke toelating in aanmerking kunnen komen.

Tenslotte is één dossier teruggetrokken in de hoor- en wederhoor fase van de beoordeling op wetenschappelijke kwaliteit door de Commissie

Doelmatigheidsonderzoek (CDO) van ZonMw.

### 2.5.2 *Uitkomst toetsing aan secundaire criteria*

Tijdens de vorige beoordelingsronde was gebleken dat de verschillende secundaire criteria wat belangrijkheid betreft konden worden gegroepeerd in twee overkoepelende criteria: 'maatschappelijke relevantie' (vooral gaand over ziektelast en vóórkomen) en 'verwachte meerwaarde'. In deze beoordelingsronde zijn de afzonderlijke dossiers alleen gescoord op deze overkoepelende criteria. Per dossier is aan deze criteria een score van 1 tot 5 toegekend. Bijvoorbeeld: naarmate de incidentie van een aandoening in een dossier groter is, is de toegekende score hoger. Op grond van deze scores is er een rangorde aangebracht in de dossiers.

## 2.6 **Onderwerpen geselecteerd voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2015**

Hieronder bespreken we kort de inhoud van de onderwerpen en het oordeel van de WAR. Een uitgebreidere bespreking van de onderwerpen vindt u in bijlage 1.

*Vaccinaties met autologe, natuurlijk circulerende dendritische cellen beladen met synthetische peptides bij patiënten met maligne melanoom st IIIb en IIIc.<sup>13</sup>*

Dit is een nieuwe behandeling voor patiënten met een stadium III melanoom voor wie op dit moment geen effectieve behandeling bestaat. Op dit moment wordt afgewacht; bij progressie is alleen nog palliatieve behandeling mogelijk. Met deze nieuwe interventie wordt naar verwachting de ziektevrije overleving met enkele jaren verlengd.

De maatschappelijke relevantie en de verwachte meerwaarde van dit onderwerp zijn door de WAR als hoog ingeschat.

*Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) ter preventie van het ontwikkelen van peritonitis carcinomatosa bij patiënten met een colorectaal carcinoom.*

Het spoelen van de buikholte met verwarmde cytostatica is standaard zorg bij geselecteerde patiënten die al uitzaaiingen in de buikholte hebben, in aanvulling op een uitgebreide operatie om die uitzaaiingen te verwijderen. In dit voorstel is het de bedoeling na te gaan of HIPEC toegepast in een eerder stadium, bij patiënten met een *hoog risico* op uitzaaiingen in de buikholte, deze uitzaaiingen kan voorkomen. HIPEC wordt dan toegevoegd aan de standaard chemotherapie die intraveneus wordt gegeven. De verwachting is dat het optreden van uitzaaiingen in de buik door de toevoeging van HIPEC aan het standaardbeleid van 25% naar 10% zal dalen en dat de mediane ziektevrije overleving met ongeveer 50% toeneemt (van 22 naar 37 maanden).

De maatschappelijke relevantie en de verwachte meerwaarde van dit onderwerp zijn door de WAR als hoog ingeschat.

<sup>13</sup> Het CVZ heeft ook in 2013 aan de minister van VWS geadviseerd om deze interventie voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket. De minister heeft dit advies indertijd niet overgenomen vanwege het op dat moment ontbreken van financiering voor voorwaardelijke toelating. Alleen de twee interventies in het CVZ-advies met een negatieve kostenprognose (waarvoor dus geen extra financiering gevonden hoefde te worden) zijn door de minister voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket.

*Gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin TIL behandeling wordt vergeleken met ipilimumab voor de behandeling van melanoom in een gevorderd stadium.<sup>13</sup>*

Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten (TILs) is een nieuwe behandeling voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom. Op dit moment kunnen deze patiënten met ipilimumab, vemurafenib of dabrafenib worden behandeld. Dit zijn zeer dure geneesmiddelen. Ipilimumab is slechts bij een beperkt percentage van de patiënten effectief en het kent veel bijwerkingen, wat de behandeling nog duurder maakt. Vemurafenib en dabrafenib zijn BRAF-remmers en kunnen alleen bij melanomen met een BRAF-mutatie (ongeveer 50-60% van het totaal) worden ingezet.

De verwachting is dat behandeling met TILs bij >20% van de patiënten tot een zeer langdurige respons zal leiden (van langer dan drie jaar), wat uitzonderlijk is voor deze patiëntengroep.

De studie is internationaal opgezet (Denemarken en Engeland). In Denemarken is al geregeld dat de zorg onder voorwaarden wordt gefinancierd, in Engeland zijn andere fondsen beschikbaar voor uitvoering van de studie.

De maatschappelijke relevantie van dit onderwerp is door de WAR als hoog ingeschat; de verwachte meerwaarde als gemiddeld.

*Percutane transforaminale endoscopische discectomie (PTED) versus open microdiscectomie (MTD) bij patiënten met een lumbosacraal radiculair syndroom*

Lumbosacraal radiculair syndroom (in bil en/of been uitstralende pijn) wordt meestal veroorzaakt door een hernia, een uitstulping van de tussenwervelschijf drukt op een uittredende zenuwwortel. Als de pijnklachten niet met conservatief beleid verdwijnen, kan worden gekozen voor decompressie van de zenuwwortel door middel van het verwijderen van de uitstulpende inhoud van de tussenwervelschijf. De standaard techniek is de open microdiscectomie, maar er zijn ook minder invasieve technieken, waaronder de PTED. Deze techniek wordt niet vergoed uit de basisverzekering omdat er methodologisch hoogstaand gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit ten opzichte van de standaardbehandeling ontbreekt. De ingreep lijkt echter wel voordelen te hebben (geen algehele narcose, mogelijk sneller ontslag en snellere werkhervatting). De discrepantie -geen verzekerde zorg maar wel met veronderstelde voordelen boven de wel verzekerde zorg-, heeft veel aandacht gekregen in de media. Mede hierom is het voorstel ingediend om de ingreep voorwaardelijk toe te laten gekoppeld aan een robuuste gerandomiseerde studie.

De maatschappelijke relevantie en de verwachte meerwaarde zijn door de WAR als gemiddeld beoordeeld.

*Autologe vettransplantatie (AFT) bij borstreconstructie na borstkanker.*

Patiënten die een borstamputatie hebben ondergaan kunnen voor een borstreconstructie kiezen. De huidige mogelijkheden zijn een borstreconstructie met kunstmateriaal (allogeen, een prothese), met eigen weefsel (autoloog, vrije lap borstreconstructie) of een uitwendige corrigerende prothese. Autologe vettransplantatie is een chirurgische techniek waarbij lichaamseigen vetcellen worden gebruikt. Bij een volledige borstreconstructie wordt autologe vettransplantatie toegepast in combinatie met het BRAVA systeem, een externe weefsel-expander. Als voordelen van AFT worden genoemd een natuurlijker eindresultaat, een normale sensibele borst, een geringe invasiviteit met lage kans op complicaties, en de afwezigheid van lichaamsvreemd materiaal. De behandeling

neemt toe in populariteit en wordt ook in Nederland al toegepast, maar daar is weinig zicht op.

De maatschappelijke relevantie en de verwachte meerwaarde zijn door de WAR als gemiddeld beoordeeld.

## **2.7 Tabel met rangorde onderwerpen, kwaliteitsbeoordeling en kostenprognoses**

In tabel 2 hebben wij de interventies geordend naar maatschappelijke relevantie en verwachte meerwaarde overeenkomstig het in paragraaf 2.6 opgenomen oordeel van de WAR. In tabel 2 is tevens het oordeel van ZonMw betreffende de kwaliteit van het onderzoeksvoorstel opgenomen.

Omdat het besluit van de minister van VWS betreffende de voorwaardelijke toelating van interventies per 1 januari 2015 mede zal afhangen van de kostenprognose van de betreffende onderwerpen, hebben wij in tabel 2 tevens per interventie die informatie toegevoegd. Dit zijn de prognoses uitsluitend voor de in studieverband geleverde zorg: met ingang van 1 januari 2014 is immers de aanspraak op vergoeding van zorg gekoppeld aan deelname aan het onderzoek. De kostenprognoses bevatten uitsluitend de kosten van de te onderzoeken zorg, eventueel verminderd met de kosten van in het kader van het onderzoek niet meer geleverde zorg. Eventuele besparingen op langere termijn worden hierin niet meegenomen: deze zullen aan de orde komen in de kosteneffectiviteitsanalyse. De kostenprognose is dus –uitsluitend- van belang voor de afweging of het BKZ (Budgettair Kader Zorg) ruimte heeft voor deze extra uitgaven.

Tabel 2. Rangorde van dossiers, kwaliteitsoordeel van ZonMw en kostenprognoses. Voor samenvattingen van de dossiers en een verantwoording van de kostenprognose zie bijlage 1.

<b>Rang orde</b>	<b>Titel onderwerp</b>	<b>Kwaliteits oordeel ZonMw</b>	<b>Kostenprognose zorg</b> (uitsluitend voor de in studieverband geleverde zorg)
1.	Vaccinaties met autologe, natuurlijk circulerende dendritische cellen beladen met synthetische peptides bij patiënten met maligne melanoom st IIIb en IIIc.	zeer goed	€ 2.018.750
2.	Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie ter preventie van het ontwikkelen van peritonitis carcinomatosa bij hoog risico colorectaal carcinoom	zeer goed	€ 797.896
3.	Gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin TIL behandeling wordt vergeleken met ipilimumab voor de behandeling van melanoom in een gevorderd stadium.	goed	€ 300.000
4.	Percutane transforaminale endoscopische discectomie versus open microdiscectomie bij patiënten met lumbosacraal radiculair syndroom.	goed	€ 213.192
5.	Autologe vettransplantatie bij borstreconstructies na borstkanker.	goed	- € 414.854 NB de kostenprognose is negatief: het uitvoeren van de studie levert een besparing op omdat de te onderzoeken interventie in de plaats komt van een duurdere interventie. Let wel: eventueel later optredende extra zorgkosten zijn hierin niet opgenomen: deze horen thuis in de kosteneffectiviteitsanalyse.

### 3 Ervaringen met voorwaardelijke toelating tot het pakket

Voorwaardelijke toelating tot het basispakket is een nieuw instrument met kansen maar ook risico's. We doen opnieuw verslag van de ervaringen tot nu toe met als bedoeling om het instrument en de procedure het komende jaar weer verder te verbeteren.

#### 3.1 Voorwaardelijke toelating 2012

Per 1 januari 2012 is één interventie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Het gaat om radiofrequente denervatie, een anaesthesiologische pijnbestrijdingstechniek, bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugpijn. In 2010 was het CVZ van oordeel dat van deze behandeling de effectiviteit onvoldoende was aangetoond, wat betekende dat er geen vergoeding vanuit de basisverzekering mocht plaatsvinden. De zorg werd tot die tijd wel vergoed door zorgverzekeraars, mede gezien de grote vraag. Dit oordeel stuitte op veel bezwaren van de kant van de anaesthesiologen: indien de patiënten zorgvuldig geselecteerd zouden worden en indien de pijnbestrijding zou worden ingebed in een multidisciplinair behandelingstraject zou de zorg wel effectief zijn, zo betoogden zij. Na uitvoerig overleg met zorgaanbieders van meerdere disciplines en de zorgverzekeraars heeft het CVZ vervolgens in 2011 aan de minister van VWS voorgesteld deze behandeling voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket, gekoppeld aan een multicenter studie, waarin gerandomiseerd wordt voor wel of geen pijnbestrijdingsinterventie toegevoegd aan de multidisciplinaire behandeling zoals aanbevolen in de richtlijn. Het onderzoeksvorstel is door epidemiologen en klinici gezamenlijk tot stand gekomen, het onderzoek wordt mede gefinancierd door ZonMw. Aan het gerandomiseerde onderzoek is een observationeel deel toegevoegd, waarin de patiënten worden gevolgd die voldoen aan de indicatiestelling en behandeld worden volgens het protocol, maar die niet zijn gerandomiseerd. Met dit onderzoek kan worden nagegaan of er verschillen zijn in effectiviteit in de dagelijkse praktijk in vergelijking met de experimentele setting.

De uitvoering van dit onderzoek is, na een intensieve en veel tijd vergende voorbereiding, ruim één jaar na het begin van de voorwaardelijke toelatingsperiode van start gegaan. Er zijn veel aanloopproblemen geweest, waaronder onduidelijkheid over de precieze samenstelling van de multidisciplinaire behandeling (die per centrum bleek te verschillen) en over de vergoeding van de fysiotherapeutische behandeling daarin. Er zijn veel overleggen nodig geweest om hierin voortgang te bewerkstelligen.

Deze eerste voorwaardelijke toelating, met een top-down onderwerp, is tot nu toe dus niet zonder problemen verlopen. Het afgelopen jaar is er echter hard gewerkt door de onderzoekers om de achterstand in de inclusie in te lopen. Op dit moment (januari 2014) is de inclusie op schema: in augustus 2014 zullen ruim 600 patiënten zijn geïncludeerd in de RCT. De gemiddelde follow-up duur zal echter iets korter zijn dan gepland vanwege de late start van het onderzoek. Feit blijft namelijk dat het voorwaardelijke toelatingstraject maximaal vier jaar duurt en dat het CVZ eind 2016 een standpunt moet formuleren of de zorg voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Twee keer per jaar hebben ZonMw, CVZ en ZN overleg met klinici en onderzoekers over de voortgang. De patiëntenvereniging is hier eveneens bij betrokken.

Dit eerste dossier leidt tot een aantal waarnemingen:

- Het is buitengewoon lastig om deze 'bestaande' zorg, die geruime tijd vergoed is geweest, uit het basispakket te laten uitstromen, zeker als dit van bovenaf wordt opgelegd. Er is wel door velen erkend dat er onvoldoende robuuste aanwijzingen zijn voor de meerwaarde van deze interventie, echter de consequentie hiervan, namelijk de uitstroom uit het basispakket en het stopzetten van vergoeding van de zorg buiten het onderzoek om levert veel protest op. Ondanks het vele overleg is hier bij de beroepsgroep geen breed draagvlak voor gevonden.
- Het uitvoeren van het onderzoek wordt belemmerd doordat een deel van de behandeling, namelijk de fysiotherapie, is uitgesloten van het verzekerde pakket. Dit betekent dat er voor de individuele patiënt extra kosten zijn verbonden aan deelname. Dit belemmert uiteraard de inclusie van het onderzoek. De zorgverzekeraars hebben uiteindelijk toegezegd dat zij deze kosten voor hun rekening zullen nemen.
- Het feit dat fysiotherapie niet vergoed wordt, ondanks dat het deel uitmaakt van de multidisciplinaire standaardzorg (aangetoond effectief en in richtlijnen vastgelegd) blijkt in de praktijk de consequentie te hebben dat de richtlijn-conforme zorg lang niet altijd wordt geleverd.
- Het gaat hier om een multi-center studie: > 10 centra nemen deel. In de praktijk blijkt dat ondanks de Richtlijn Externe Toetsing van de CCMO<sup>14</sup> in een aantal afzonderlijke centra de eigen medisch-ethische commissie een volledige beoordeling uitvoert. Dit heeft veel vertraging opgeleverd.<sup>15</sup>

### 3.2 Voorwaardelijke toelating 2013

In 2013 zijn twee interventies voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket, nl intra-arteriële behandeling bij het acute cerebrovasculaire accident (CVA) en renale denervatie (RD) bij therapieresistente hypertensie.

#### 3.2.1 *Intra-arteriële thrombolys/thrombectomie*

Dit is een behandeling in de acute fase na een CVA. Potentieel kan de behandeling zeer kosteneffectief zijn doordat de schade na een CVA beperkt wordt. De effectiviteit van de behandeling is nog niet voldoende aangetoond; daarom heeft het CVZ in 2011 geoordeeld dat deze zorg niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is. Door de beroepsgroep is een multicenter trial gestart (de Mr Clean studie), die door de zorg voorwaardelijk toe te laten kon worden uitgebreid in grootte en duur, en ook van een economische evaluatie kon worden voorzien. Er is intensief overleg geweest tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders om een landelijke dekking en inkoop van deze zorg mogelijk te maken. De interventie wordt alleen in de deelnemende centra en alleen in studieverband geleverd.

Op dit moment (januari 2014) loopt de inclusie voor op schema en zijn ruim 470 patiënten geïncludeerd. De inclusie wordt afgerond in maart 2014 en de laatste follow-up zal plaatsvinden in maart 2016. De analyse van de data zal dus naar verwachting tijdig afgerond kunnen worden, zodat het CVZ eind 2016 een nieuw standpunt kan opstellen. Twee keer per jaar hebben ZonMw, CVZ, patiëntenvereniging en ZN overleg met klinici en onderzoekers over de voortgang. Wij concluderen dat de voorwaardelijke toelating van deze interventie succesvol

<sup>14</sup> CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. [www.ccmo-online.nl](http://www.ccmo-online.nl).

<sup>15</sup> Zie Ned Tijdschr Geneesk 2013;157:A6302.



verloopt en binnen de afgesproken termijn tot duidelijke resultaten zal leiden.

### 3.2.2 *Renale denervatie bij therapieresistente hypertensie*

Dit is een nieuwe behandeling, waarvoor veel belangstelling bestaat. De interventie werd al enkele jaren in meerdere ziekenhuizen uitgevoerd –lang niet altijd met aanhangend onderzoek- en ten laste van de basisverzekering gebracht; het potentiële volume aan patiënten is groot. Er is echter nog onvoldoende bekend over effectiviteit en veiligheid op de langere termijn, zodat het CVZ in 2011 heeft geoordeeld dat deze zorg niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is en dus (nog) geen deel uitmaakt van het basispakket.

De behandeling is mogelijk kosteneffectief, als er door betere bloeddrukbehandeling minder medicatiegebruik en minder cardiovasculaire schade optreedt. Dit is in 2012 beoordeeld als een goed onderwerp voor voorwaardelijke toelating, om een snelle gegevensverzameling te bevorderen en uit oogpunt van beheersing van deze snel aan populariteit winnende interventie. De minister van VWS heeft vervolgens besloten deze interventie inderdaad voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket. Er is intensief overleg geweest met partijen: onderzoekers, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en ZonMw, om een multicenter onderzoeksvoorstel voor te bereiden. Daarnaast is door de zorgaanbieders een patiëntenregistratie gestart waar gegevens in vermeld worden van alle behandelde patiënten, ook diegenen die buiten studieverband worden behandeld (tot 1 januari 2014 kon immers dan de interventie ook ten laste van de zorgverzekering worden gebracht). De zorgaanbieders hebben een consensusdocument geschreven waarin kwaliteits- en volumecriteria staan voor deze behandeling en waarin erop wordt aangedrongen dat de collega's deze behandeling uitsluitend binnen studieverband aanbieden, danwel deelnemen aan de patiëntenregistratie. De zorgverzekeraars kunnen dit document gebruiken bij de inkoop van deze zorg. In het voorjaar van 2013 is de eerste patiënt gerandomiseerd en inmiddels (januari 2014) zijn 24 patiënten geïnccludeerd. Dit loopt iets achter bij de planning en lijkt deels veroorzaakt te worden doordat de voorbereidende werkzaamheden in de deelnemende ziekenhuizen veel tijd in beslag nemen (o.a. het lokale METC-traject). Daarnaast bestaat de indruk dat patiënten bij voorkeur niet in de RCT maar in de observationele studie worden opgenomen (de patiëntenregistratie).

Het CVZ concludeert dat de voorwaardelijke toelating van deze interventie lijkt te gaan slagen. Zorgaanbieders (meerdere disciplines) en zorgverzekeraars werken goed samen om dit tot een succes te maken. Het lijkt mogelijk dat over twee á drie jaar een duidelijk oordeel geveld kan worden over de (kosten)effectiviteit van deze interventie. Bijkomend voordeel is dat de introductie van nieuwe types catheters, benodigd voor de interventie, ook gecontroleerd verloopt. In het afgelopen jaar zijn diverse merken en typen catheters op de markt verschenen. De vraag deed zich voor of renale denervatie met deze nieuwe catheters ook onder de voorwaardelijke toelating kan vallen. Het CVZ heeft hierover advies gevraagd aan de werkgroep renale denervatie (NVVC). Na overleg waarbij ook de verschillende catheterfabrikanten zijn betrokken zijn hierover afspraken gemaakt en is een minimale eisenset geformuleerd waaraan deze nieuwe catheters moeten voldoen voordat zij in de kliniek kunnen worden gebruikt.

Twee keer per jaar, en zo nodig vaker, is er breed overleg van ZonMw, CVZ, ZN, klinici en onderzoekers over de voortgang van dit project.

### 3.3 Voorwaardelijke toelating 2014

Ook in 2014 zijn twee interventies voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket: het betreft autologe stamceltransplantatie bij therapierefractaire patiënten met de ziekte van Crohn en transluminale endoscopische step-up benadering bij patiënten met geïnfekteerde pancreasnecrose.

#### 3.3.1 *Autologe stamceltransplantatie bij therapierefractaire patiënten met de ziekte van Crohn*

Hierbij gaat het om patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Crohn (chronische ontsteking van het maag-darmstelsel) die niet voldoende reageren op medicamenteuze behandeling met o.a. TNF-alfa blokkers. Er zijn aanwijzingen dat een autologe stamceltransplantatie tot langdurige remissie kan leiden. Daardoor kunnen chirurgische ingrepen én langdurig gebruik van dure geneesmiddelen worden vermeden.

In 2013 heeft de minister van VWS dit onderwerp geselecteerd voor voorwaardelijke toelating met name omdat de kostenprognose negatief was: een éénmalige stamceltransplantatie leidt tot minder/geen langdurig gebruik van dure immuunsuppressieve geneesmiddelen.

Na dit besluit van de minister hebben ZonMw, CVZ, en ZN overleg gevoerd met de onderzoekers, ter voorbereiding van de start van de voorwaardelijke toelating op 1 januari 2014. Dit om ervoor te zorgen dat het onderzoek vlot van start kon gaan én om het declaratieverkeer tijdig mogelijk te maken. In het vervolg zullen twee keer per jaar dergelijke overleggen worden gevoerd, om de voortgang te monitoren en eventuele problemen tijdig op het spoor te komen.

#### 3.3.2 *Transluminale endoscopische step-up benadering bij patiënten met geïnfekteerde pancreasnecrose.*

Dit onderwerp betreft het endoscopisch (toegang via slokdarm/maag) in plaats van chirurgisch behandelen van abcessen bij geïnfekteerde pancreasnecrose. De verwachting is dat deze benadering even effectief zal zijn en tot minder morbiditeit en complicaties zal leiden. De interventie wordt onderzocht in een multi-center trial, in een gerandomiseerde studie (de TENSION trial). Er wordt vergeleken met de huidige standaardbehandeling, een chirurgische benadering. Deze is duurder dan de te onderzoeken interventie. Mede hierom heeft de minister van VWS deze interventie geselecteerd voor voorwaardelijke toelating.

Ook over dit onderwerp hebben ZonMw, CVZ en ZN in het najaar van 2013 een eerste bespreking gehad met de onderzoekers. Op dit moment (januari 2014) verloopt de inclusie van de trial voorspoedig. Ook hier zullen twee keer per jaar dergelijke overleggen worden georganiseerd.

## 4 Reacties van partijen

Wij hebben het advies in conceptvorm toegezonden aan partijen in de zorg. Van negen van deze partijen hebben wij een reactie ontvangen. In bijlage 2 treft u deze reacties aan.

Hieronder hebben wij de reacties (in volgorde van binnenkomst) kort samengevat en voor zover aangewezen becommentarieerd. Naar aanleiding van de reacties is het rapport op enkele punten aangepast.

### 4.1 Reactie ZonMw

ZonMw doet een aantal tekstuele suggesties die verband houden met de samenwerking tussen ZonMw en CVZ bij de selectie van de onderwerpen voor voorwaardelijke toelating. Wij hebben deze suggesties overgenomen.

Verder laat ZonMw weten de wetswijziging per 1 januari 2014, die erin voorziet dat alleen aanspraak op de voorwaardelijk toegelaten zorg bestaat indien wordt deelgenomen aan het bijbehorende onderzoek, een mooie ontwikkeling te vinden. Men is bereid – zo voegt ZonMw nog toe - om mee te denken over de aanpak van de gesignaleerde verbeterpunten voor de volgende ronde van voorwaardelijke toelating.

### 4.2 Reactie Nefarma

Nefarma doet geen uitspraak over de voorstellen in dit rapport, omdat het met name gaat om niet-farmacologische interventies. Nefarma geeft aan meer betrokken te zijn bij het traject voorwaardelijke financiering, waarbij het vooral draait om (onduidelijkheid over) de kosteneffectiviteit van een interventie. Nefarma wijst er nog op dat de grenzen tussen geneesmiddelen voor 'advanced therapies' (ATMPs) en overige interventies vervagen door technologische ontwikkelingen, hetgeen tot onduidelijkheden aanleiding kan geven. Nefarma biedt haar expertise aan in de daarover te voeren discussie.

#### *Reactie CVZ*

Wat de ATMPs betreft verwijzen wij naar de opmerkingen in paragraaf 5.2.5 en het aangekondigde traject met het CBG. Verder heeft het CVZ een notitie in voorbereiding over het onderwerp ATMPs, de rol van de IGZ en de Europese regelgeving daarbij en de relatie met het verzekerde basispakket. Afronding van deze notitie vindt naar verwachting plaats in mei 2014.

### 4.3 Reactie Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

ZN laat weten zich over het geheel genomen goed te kunnen vinden in het conceptadvies voorwaardelijke toelating 2015. Op enkele punten plaats men een kanttekening:

- Als voor de voorwaardelijk toegelaten zorg geen uniek DBC-zorgproduct bestaat, is het vrijwel onmogelijk voor zorgverzekeraars om te controleren of de zorg wordt aangeboden in overeenstemming met de voorwaarden. ZN licht dit nog kort toe aan de hand van het voorstel AFT bij borstreconstructies na borstkanker. Naar verwachting zullen de controlemogelijkheden van de zorgverzekeraars verbeteren als met ingang van juni 2014 de zorgactiviteiten die feitelijk zijn uitgevoerd op de nota moeten worden vermeld.
- De verandering die per 1 januari 2014 is doorgevoerd (beperking van de

aanspraak tot degenen die daadwerkelijk in de studies zijn geïnccludeerd) vindt ZN een verbetering ten opzichte van de voorgaande situatie. Voor de al voor 1 januari 2014 voorwaardelijk toegelaten behandelingen leidt deze beperking tot complicaties en deze had volgens ZN dan ook niet ingevoerd moeten worden voor deze interventies.

- Voor de kostenraming bij het voorstel voor PTED is niet uitgegaan van de commerciële prijs en deze is volgens ZN daarom te optimistisch.

#### *Reactie CVZ*

De complicaties waar ZN op doelt zijn in het rapport genoemd en bij VWS bekend. Het is aan VWS om over de gesignaleerde vraagpunten duidelijkheid te geven. Wat de kostenraming bij het onderwerp PTED betreft gaat het CVZ ervan uit dat zorgverzekeraars een lagere prijs (de kostprijs) kunnen bedingen, nu het om levering van zorg in studieverband gaat.

#### **4.4 Reactie Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ)**

De STZ steunt het beleid dat alleen vergoeding plaatsvindt bij deelname aan het onderzoek. Verder vindt de STZ het nuttig dat in het rapport aandacht wordt besteed aan de inmiddels opgedane ervaring teneinde na te gaan of aanpassingen nodig zijn. Men vindt de voorwaardelijke toelating tot het pakket een goed te verdedigen instrument. Het is vooral nuttig voor technische vernieuwingen die nog niet in een DBC zitten en zich zo kunnen bewijzen.

#### **4.5 Reactie Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NFU)**

De NFU onderschrijft de conclusie van het CVZ, dat de voorwaardelijke toelating altijd moet zijn gekoppeld aan onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van de behandeling. De NFU noemt wel een aantal aandachtspunten, zoals de financiering van het onderzoek en ruimte voor aanpassingen (van het onderzoek) tijdens de looptijd van de voorwaardelijke toelating in verband met relevante ontwikkelingen. De NFU licht dit aan de hand van wat voorbeelden toe en wijst in dat verband op de KNAW rapportage Evaluation of new technology in healthcare.

De NFU spreekt haar bezorgdheid uit over het geringe aantal interventies dat in de afgelopen jaren is toegelaten, en het komende jaar wordt toegelaten. Verder gaat de NFU nog in op de procedurele kant van de voorwaardelijke toelating, zoals de doorlooptijd en het nut van voorafgaande toetsing op haalbaarheid alvorens tot formele indiening van het verzoek over te gaan.

#### *Reactie CVZ*

Het CVZ is ook van opvatting dat bij het traject van voorwaardelijke toelating rekening gehouden zal moeten worden met voortschrijdende ontwikkelingen.

#### **4.6 Reactie Orde van Medisch Specialist (OMS)**

De OMS laat weten voorstander te zijn van het principe van voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Uit de consultatie van de bij de vijf geselecteerde onderwerpen betrokken wetenschappelijke verenigingen, is gebleken dat er draagvlak is voor deze onderwerpen. De OMS is dan ook positief over de selectie van onderwerpen voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket in 2015.

#### **4.7 Reactie Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)**

Het NHG kan zich vinden in het conceptadvies aan de minister van VWS over voorwaardelijke toelating tot het basispakket in 2015.

#### 4.8 **Reactie Nefemed**

Nefemed waardeert de openheid die het CVZ betracht bij de evaluatie van de regeling voorwaardelijke toelating tot het basispakket en is op basis van een eigen evaluatie ook tot de conclusie gekomen dat de regeling verbetering behoeft. De volgende verbeterpunten en suggesties brengt Nefemed onder de aandacht:

- De beperking tot deelname aan het onderzoek strookt niet met de rechten van verzekerden in die zin dat men aanspraak op (vergoeding van) de zorg heeft. Volgens Nefemed zou de periode tussen afsluiting van de inclusiefase tot aan het verschijnen van het CVZ-standpunt bv. gebruikt kunnen worden voor het vergaren van aanvullende gegevens middels een landelijke registratie (een register). Met dit onderzoek kan bv. worden nagegaan of er verschillen zijn in de effectiviteit in de dagelijkse praktijk in vergelijking met de experimentele setting.
- Nefemed is van mening dat bij de discussie over de inzet en waarde van medische technologie een te beperkte bril wordt opgezet en dat opbrengsten zoals betere sociale participatie en maatschappelijke baten (bv. doelmatigheid van de zorgketen) ook meegenomen dienen te worden.
- Vooraf (incl. bij de onderzoeksopzet) dient per interventie te worden bepaald welke stakeholders bij de voorwaardelijke toelating betrokken moet worden. Bijvoorbeeld bij onderwerpen over medische technologie dienen fabrikanten, als experts op het gebied van de medische technologie, niet te ontbreken.
- De lange termijn van anderhalf jaar tussen aanvraag en toestemming heeft volgens Nefemed een remmende werking op investering in innovatie. Nefemed pleit daarom voor een meer flexibele en continue manier van aanvragen (bijvoorbeeld meerdere momenten per jaar) en kortere besluitvormingsprocedures (zowel aan de voorkant als aan de achterkant).
- Nefemed is het er niet mee eens dat de voorwaardelijke toelating ook gebruikt zal worden om 'bestaande' zorg die routinematig wordt verleend tegen het licht te houden als twijfels zijn gerezen aan de effectiviteit. Men pleit ervoor om vanwege de beperkte middelen de regeling alleen te gebruiken voor innovatieve zorg.
- Dat sinds de start van de voorwaardelijke toelating slechts vijf innovaties zijn geaccordeerd en er geen extra financiële middelen beschikbaar zijn gesteld (ofwel pas beschikbaar zijn gekomen na uitstroom van een andere procedure uit het basispakket), baart Nefemed zorgen. Het draagt er volgens Nefemed niet aan bij dat veelbelovende innovaties versneld ter beschikking komen voor patiënten.

Nefemed is van mening dat op een paar onderdelen de tekst van het rapport aanpassing behoeft. Dat betreft de passage over de doelstellingen van het instrument voorwaardelijke toelating. Volgens Nefemed strijden de in die paragraaf 5.2.2. genoemde doelstellingen niet met elkaar. Verder vindt men dat in de paragraaf die betrekking heeft op ervaring rond het onderwerp renale denervatie ook de rol die de industrie bij dit onderwerp heeft vervuld, genoemd zou moeten worden.

##### *Reactie CVZ*

De suggesties van Nefemed zijn op zich nuttig. Wij zullen bezien in hoeverre deze suggesties bruikbaar zijn in het met VWS af te stemmen verbetertraject. Het is overigens wel al zo dat het aspect sociale participatie meegenomen wordt in QOL-onderzoeken en dat bij het bepalen van de kosteneffectiviteit van een interventie opbrengsten zoals sociale participatie en maatschappelijke baten worden meegenomen. Verder vinden wij dat de doorlooptijd (de periode tussen aanvraag en ingangsdatum voorwaardelijke toelating) niet als (te) lang kan worden

gekwaliceerd. De ervaring heeft geleerd dat het alle betrokken partijen veel tijd en moeite kost om per de datum van ingang van de voorwaardelijke toelating het uit te voeren onderzoek ook daadwerkelijk te kunnen starten.

Het betrekken van 'bestaande' zorg bij de voorwaardelijke toelating en de tot nog toe beperkte financiële ruimte zijn keuzes die de minister heeft gemaakt. Wij tekenen hierbij nog wel aan dat in vergelijking met vorig jaar het uitbrengen van het advies door het CVZ aan de minister is vervroegd met de bedoeling de minister tijdig de gegevens te verschaffen die nodig zijn om zo nodig financiële ruimte te zoeken binnen het BKZ. Verder is het zo dat er ook andere bronnen zijn waaruit de ontwikkeling van innovaties betaald kan worden, zoals de academische component. Wij handhaven de passage over de doelstellingen van het instrument; wij zijn op dat punt een andere mening toegedaan dan Nefemed. In de paragraaf over het onderwerp renale denervatie hebben wij de betrokkenheid van de industrie bij dit onderwerp uitgebreider belicht.

#### **4.9**

##### **Reactie Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV)**

De LHV laat weten geen commentaar te hebben op de keuze van de interventies die in het rapport worden voorgesteld voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. De LHV pleit nog wel –meer terzijde- voor een stimulerende rol bij grote volksgezondheidsproblemen als de ontwikkeling van dementie, obesitas, diabetes mellitus en andere aandoeningen met een grote ziektelast.

## 5 Conclusies en advies

### 5.1 Advies voorwaardelijke toelating 2015

Het CVZ adviseert de minister van VWS om vijf veelbelovende interventies voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket met ingang van 1 januari 2015. De totale kostenprognose van de voorwaardelijke toelating van deze vijf interventies is €2.914.984. De eerste drie interventies zijn interventies voor aandoeningen met een hoge ziektelast en die een grote verwachte meerwaarde hebben. De volgende twee interventies hebben in de belangstelling gestaan in de media<sup>16</sup>, aangezien er een uitgesproken patiëntenvoorkeur voor de niet-vergoede interventies bestaat bij deze indicaties.

De vijf ingediende dossiers zijn voorzien van als goed tot zeer goed beoordeelde onderzoeksvoorstellen. Naar de mening van het CVZ en ZonMw kunnen deze onderzoeken aan het eind van de voorwaardelijke toelatingsperiode duidelijke conclusies opleveren over de meerwaarde van de nieuwe interventie ten opzichte van de bestaande zorg.<sup>17</sup>

Het gaat om de volgende vijf interventies:

- a) Vaccinaties met autologe, natuurlijk circulerende dendritische cellen beladen met synthetische peptiden bij patiënten met een maligne melanoom st IIIb en IIIc;
- b) Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie ter preventie van het ontwikkelen van peritonitis carcinomatosa bij hoog risico colorectaal carcinoom;
- c) Behandeling met tumor-infiltrerende lymfocyten bij patiënten met melanoom st IV;
- d) Percutane transforaminale endoscopische dissectomie (PTED) bij patiënten met lumbosacraal radiculair syndroom;
- e) Autologe vettransplantatie bij een borstreconstructie na borstkanker.

### 5.2 Aandachtspunten bij het instrument voorwaardelijke toelating

We hebben nu enkele jaren ervaring opgedaan met dit instrument. Dit levert een aantal discussiepunten op en adviezen voor verdere verbetering.

#### 5.2.1 'bestaande zorg' voorwaardelijk toelaten?

De ervaringen met de voorwaardelijke toelating van pijnbehandeling bij lage rugpijn (paragraaf 3.1) laten zien dat het bijzonder lastig is om de vergoeding te beperken van zorg die al geruime tijd vergoed wordt en als 'standaardzorg' wordt beschouwd ondanks gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing. Zeker omdat het hier een 'top-down' onderwerp betreft, met bovendien een groot volume, is het draagvlak bij zorgaanbieders, zorgverzekeraars en patiënten om de zorg te beperken en uitsluitend nog in het kader van onderzoek te leveren, gering.

Een cruciale factor voor succes van voorwaardelijke toelating voor bestaande zorg is in ieder geval dat er consensus moet zijn in de beroepsgroep over het feit dat

<sup>16</sup> Zowel PTED als autologe vettransplantatie bij borstreconstructie hebben media-aandacht gekregen omdat de interventie niet vergoed wordt vanwege onvoldoende bewijs voor de meerwaarde. Voor beide geldt dat er duidelijke patiëntenvoorkeur is, hoewel de voordelen naar de mening van het CVZ nog onvoldoende is aangetoond.

<sup>17</sup> Uiteraard zal het CVZ de resultaten te zijner tijd wel beoordelen in samenhang met eventuele nieuwe gegevens uit het buitenland en zoals gebruikelijk voorleggen aan de beroepsgroepen. De onderzoekers dienen aan het eind van de voorwaardelijke toelatingsperiode hun resultaten dan ook te presenteren in combinatie met een actuele systematische review van de internationale literatuur. Ten overvloede: een succesvol beëindigen van het onderzoek is geen garantie voor een positief CVZ-standpunt.

essentiële 'evidence' nog ontbreekt en dat er dus additioneel onderzoek nodig is om te kunnen bepalen of de interventie inderdaad iets toevoegt. Verder is duidelijk dat beperking van de vergoeding van zorg (tot uitsluitend in onderzoeksverband) op gespannen voet kan staan met de belangen van instellingen en professionals. Bij grote volumina van bestaande zorg dreigt immers een aanzienlijke omzetsdaling van de ziekenhuizen. Als dit probleem onvoldoende erkend wordt lijkt de voorwaardelijke toelating bij voorbaat al tot mislukken gedoemd. Het lijkt kansrijker om onderzoeksvorstellen over 'bestaande zorg' die vanuit de professionals komen en die gericht zijn het versterken van de evidence of op indicatie-aanscherping voorrang te geven in de subsidieprogramma's, met name het programma DoelmatigheidsOnderzoek van ZonMw. Om vervolgens, zodra die gegevens er zijn via een standpunt over de stand van de wetenschap en praktijk, de vergoeding zo scherp mogelijk af te bakenen. Hierover zijn wij in gesprek met ZonMw. Dit sluit goed aan bij al lopende initiatieven die gericht zijn op het bevorderen van doelmatige zorg ('Verstandig Verstandig kiezen', 'Choosing wisely', Zinnige en zuinige zorg' en 'gepast gebruik').

### 5.2.2

*Wat is de voornaamste doelstelling van het instrument voorwaardelijke toelating?*

In de afgelopen jaren is er geregeld discussie over de doelstellingen van voorwaardelijke toelating: is het bedoeld om de patiënt snel toegang te bieden tot nieuwe interventies? Om innovaties te bevorderen? Of om gecoördineerd en vlot die gegevens te verzamelen die nodig zijn om voor duidelijke conclusies over de effectiviteit, ten behoeve van een verantwoord basispakket? Het zal duidelijk zijn dat deze doelstellingen met elkaar kunnen botsen. Ruime toegankelijkheid van veelbelovende zorg voor de patiënt verdraagt zich bijvoorbeeld niet goed met een vergoeding die gekoppeld is aan deelname aan onderzoek. Verder werkt de eis van hoogstaand methodologisch onderzoek remmend op het bevorderen van innovaties. Wat het CVZ betreft is de doelstelling ondubbelzinnig:

Vooropgesteld is dat het uitgangspunt van de Zvw is dat het basispakket alleen die zorg bevat die als effectief beschouwd wordt, ofwel voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De norm is dat er met een zo groot mogelijke mate van zekerheid geconcludeerd kan worden dat de te beoordelen interventie minstens net zo effectief en veilig is als de standaard-interventie. De lat ligt dus hoog, en in de regel zal het CVZ bij de beoordeling vragen om gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van voldoende methodologisch niveau, tenzij dit niet haalbaar is. Methodologisch hoogstaand onderzoek is immers niet altijd uitvoerbaar en weerspiegelt niet altijd de dagelijkse praktijk. Het CVZ zal dus altijd de balans zoeken tussen enerzijds goede methodologie, anderzijds haalbaarheid, praktijkgerichtheid en generaliseerbaarheid.

Bij de beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk' komt het CVZ met een beargumenteerde conclusie (standpunt). In de argumentatie is ook opgenomen welk niveau van bewijsvoering volgens het CVZ minimaal nodig is ('passend bewijs'). In een negatief standpunt wordt duidelijk omschreven wat er nog mist: bijvoorbeeld een goede gerandomiseerde studie, of een niet-gerandomiseerde vergelijking, of een vergelijking met een actieve interventie ipv placebo, of een langere follow-up. De doelstelling van het voorwaardelijke toelatingsprogramma is vervolgens om die gegevens die in het negatieve standpunt nog ontbreken, goed gecoördineerd en zo vlot mogelijk te verzamelen, waarmee de wachttijd tot een uiteindelijk definitief standpunt zo kort mogelijk wordt.

Wat betreft de doelstelling dat verzekerden via voorwaardelijke toelating snel



toegang moeten hebben tot veelbelovende zorg willen wij graag opmerken dat hieraan risico's zijn verbonden, namelijk:

- de veiligheid van de patiënt is mogelijk in het geding. Niet voor niets is de interventie niet conform de stand van de wetenschap en praktijk: er ontbreken naar de mening van het CVZ nog gegevens waardoor nog niet vaststaat dat de effectiviteit van de interventie tenminste gelijkwaardig is aan datgene wat er al is. Een innovatie is immers lang niet altijd een verbetering.
- het bieden van toegang tot innovatieve zorg zonder hieraan deelname aan onderzoek te verbinden kan uitvoering van onderzoek hinderen.
- het ook buiten onderzoeksverband vergoeden van nog onvoldoende evidence-based zorg die later niet effectief blijkt te zijn betekent (achteraf) een niet-optimale besteding van het budget. Dit is lastig te verkopen in een tijd waarin het (via collectieve premies opgebrachte) budget onder druk staat.

### 5.2.3 *Onderzoek versus dagelijkse praktijk*

Het koppelen van onderzoek aan de voorwaardelijke toelating tot het basispakket impliceert dat de voorwaardelijk toegelaten zorg gedurende een aantal jaren hetzelfde blijft: in het kader van het onderzoek is dit immers het meest wenselijk. De praktijk is echter anders. Vaak ontwikkelen interventies zich in de loop van een paar jaar verder, met name als het gaat om nieuwe interventies. In het geval van renale denervatie ontwikkelt het technische materiaal (de RD-catheters) waarmee de eerste klinische ervaringen zijn opgedaan zich in hoog tempo. Inmiddels zijn er 10 nieuwe catheters op de markt. Dit roept de vraag (niet alleen voor de voorwaardelijke toelating) op of de resultaten van onderzoek niet verouderd zijn op het moment van publicatie. Dit is een bekend dilemma. Het CVZ probeert een balans te vinden tussen enerzijds statisch onderzoek<sup>18</sup> en anderzijds de dynamiek van de praktijk. Dit kan door middel van 'adaptive trial designs', pragmatische trials en andere alternatieven voor RCT's.

### 5.2.4 *De beoordeling door de medisch-ethische commissies*

Bij enkele voorwaardelijk toegelaten interventies heeft de start van het onderzoek vertraging opgelopen mede doordat met de beoordeling door de lokale medisch-ethische commissie veel tijd was gemoeid. In 2012 is de regelgeving wat betreft toetsing van klinisch onderzoek veranderd, en wel zodanig dat bij multicenter-onderzoek één centrale toetsing in principe voldoende is.<sup>19</sup>

### 5.2.5 *ATMPs en off-label gebruik*

In twee van de ingediende voorstellen gaat het om ATMP's: advanced therapy medicinal products. Dit zijn nieuwe laboratorium producten die onder een vergelijkbare regelgeving vallen als geneesmiddelen. Naar de mening van het CBG<sup>20</sup> is het van belang dat deze producten t.z.t. door de EMA<sup>21</sup> worden geregistreerd. Mede hierom is het zinvol dat het CBG meekijkt naar het onderzoeksvoorstel, zodat

<sup>18</sup> In een studie worden in de regel de behandeling en de omstandigheden zoveel mogelijk geprotocolleerd. Zo'n studie houdt in de uitvoeringsfase geen rekening met voortschrijdend inzicht. Door de noodzaak vast te houden aan de vooraf omschreven onderzoeksvraag, bestaat het risico dat het eindrapport antwoord geeft op een inmiddels niet meer zo relevante vraag.

<sup>19</sup> Zie [www.ccmo-online.nl](http://www.ccmo-online.nl) en Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A6302.

<sup>20</sup> CBG: College ter beoordeling van geneesmiddelen.

<sup>21</sup> EMA: European Medicines Agency. Zie [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

de uiteindelijke resultaten kunnen bijdragen aan de registratie.

In één voorstel wordt oxaliplatine off-label toegepast. Dit betekent dat het middel wordt ingezet voor een indicatie waarvoor de fabrikant geen registratie heeft aangevraagd. Dit komt vaker voor: fabrikanten hebben er lang niet altijd belang bij dat een geneesmiddel voor alle mogelijke indicaties wordt geregistreerd. Het CVZ heeft hier eerder een rapport over uitgebracht.<sup>22</sup> Ook voor dit voorstel geldt dat het wenselijk is dat CBG inzage krijgt in het onderzoeksvoorstel en eventueel advies uitbrengt, om de gegevens geschikt te maken ook voor gebruik door het CBG en/of EMA. Dit traject zullen wij in samenwerking met het CBG uit gaan werken.

#### 5.2.6

##### *Instrument voorwaardelijke toelating en hulpmiddelenzorg*

Voorwaardelijke toelating van zorg is niet mogelijk voor hulpmiddelen. Het instrument kan ook nuttig zijn voor het totstandkomen/faciliteren van effectiviteitsonderzoek op dit terrein. In onze brieven van 21 januari 2014, waarmee wij een tweetal rapporten over functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen<sup>23</sup> hebben aangeboden aan de minister, hebben wij hiervoor aandacht gevraagd. Korthedshalve verwijzen wij naar die brieven.

---

<sup>22</sup> College voor zorgverzekeringen. Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering. Diemen, 2010. Beschikbaar via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).

<sup>23</sup> Dit betreffen de aanbiedingsbrieven bij het Rapport functiegerichte omschrijving hulpmiddelen gerelateerd aan stoornissen in de mate van bewustzijn en het Rapport functiegerichte omschrijving hulpmiddelen te gebruiken bij stoornissen in de functie van de huid.

## 6 Vaststelling advies

De Raad van Bestuur van het CVZ heeft na bespreking in de ACP het advies op 3 maart 2014 vastgesteld en uitgebracht aan de minister van VWS.

### **College voor zorgverzekeringen**

*Voorzitter Raad van Bestuur*

Arnold Moerkamp

## Bijlage 1. Samenvatting van de geselecteerde interventies

<b>Titel</b>	<b>Vaccinaties met autologe, natuurlijk circulerende dendritische cellen (nDC) beladen met synthetische peptides bij patiënten met maligne melanoom stadium IIIb en IIIc: evaluatie van klinische respons, kwaliteit van leven en economische aspecten.</b>
Ingediend door	UMC St Radboud, Nijmegen. Deelnemende centra zijn Nederlands Kanker Instituut, Erasmus MC, VU medisch centrum, Jeroen Bosch Ziekenhuis en Sanquin.
Kenmerken aandoening	<p>Het melanoom is een zeer kwaadaardige tumor uitgaande van de pigment producerende huidcellen. Behandeling van melanoom stadium III bestaat uit chirurgische verwijdering van de lymfekliermetastasen. Bij een deel van deze patiënten treden later metastasen op afstand op (stadium IV).</p> <p>De incidentie van het melanoom is in 10 jaar verdubbeld tot 4650 in 2010. Dit zijn vaak relatief jonge mensen. Bijna 800 patiënten/jaar overlijden aan deze maligniteit. Stadium IIIb en IIIc (lymfekliermetastasen) komt in Nederland bij ~300 patiënten/jaar voor en heeft een 5-jaarsoverleving van 27% tot 59%. Bij 40% van deze patiënten treedt progressie op tot stadium IV (metastasen op afstand). Voor stadium IV is de gemiddelde overleving &lt; 1 jaar.</p>
Te onderzoeken interventie	<p>Uit het bloed van de patiënt worden natuurlijk circulerende dendritische cellen (nDC's) geïsoleerd en vervolgens beladen met tumorspecifieke peptides. Deze bewerkte nDC's worden over een periode van 18 maanden in totaal 9 vaccinaties weer aan de patiënt toegediend. Daarna heeft 60% van de patiënten zelf weer afweer tegen de tumor opgebouwd waardoor gedurende langere periode geen additionele behandelingen nodig zijn.</p> <p>De vaccinatie worden over het algemeen goed verdragen; bijwerkingen bestaan vooral uit griepachtige symptomen gedurende maximaal 2 dagen die niet behandeld hoeven worden.</p> <p>Er zijn nog geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit van de behandeling.</p>
Standaard interventie	Voor het stadium III melanoom bestaat op dit moment geen werkzame adjuvante behandeling (adjuvante wil zeggen: met de bedoeling om het risico op metastasen op afstand te verkleinen). Het standaard beleid is dus –na de lymfeklierdissectie- afwachtend.
Onderzoeksvoorstel	<p>Het onderzoeksvoorstel is een gerandomiseerde klinische studie waarin de vaccinatie therapie wordt vergeleken met afwachtend beleid wat betreft effectiviteit en kosteneffectiviteit. In totaal zullen 170 patiënten worden gerandomiseerd</p> <p>Primaire uitkomstmaat is 2-jaars overleving.</p> <p>Secundaire uitkomstmaten zijn tumorvrije overleving, immunogeniciteit en kwaliteit van leven.</p>
Verwachte meerwaarde effectiviteit	Een verlenging van de mediane ziektevrije overleving met 2 jaar en van de mediane totale overleving met 4 jaar met een goede kwaliteit

	<p>van leven. Mogelijk permanente genezing voor een onbekend percentage van patiënten.</p>
Verwachte meerwaarde kosteneffectiviteit	<p>Kosten van de behandeling van stadium IV (€30.800/jaar) worden minstens twee jaar uitgesteld en wellicht in een deel van de patiënten niet gemaakt. Daar staat tegenover dat de kosten van de DC-vaccinatiebehandeling (€37.500 bij een volledige behandeling) extra zijn.</p>
Kostenprognose	<p>De totale kosten van de behandeling bedragen per patiënt €37.500. Echter, omdat Miltenyi Biotec de materialen voor isolatie gratis ter beschikking stelt, bedragen de totale kosten van de behandeling per patiënt tijdens het onderzoek €23.750. Tijdens het onderzoek zullen 85 patiënten vaccinaties met nDC's krijgen. <b>De verwachte additionele kosten binnen het onderzoek bedragen (€ 23.750*85) = € 2.018.750.</b> Buiten deze berekening is een onbekend percentage patiënten gehouden die mogelijk permanent geneest. Bij deze groep patiënten zouden vervolghandelingen mogelijk nagelaten kunnen worden.</p>
Ondersteund door beroepsgroep/patiëntenvereniging	<p>Aanbeveling van Stichting melanoom (patiëntenorganisatie) Aanbeveling van Stichting Afweer tegen Kanker (patiëntenorganisatie) Aanbeveling van individuele melanoompatiënt Aanbeveling werkgroep Immunotherapie Nederland-Oncologie Aanbeveling prof. dr. C.J.A. Punt, AMC Amsterdam Aanbeveling prof. dr. G. Schuler, Academisch ziekenhuis Erlangen Aanbeveling prof. dr. K. Thielemans, Universitair Ziekenhuis Antwerpen</p>
Off-label gebruik van geneesmiddel of ATMP	<p>Ja; deze aanvraag gaat over een ATMP (advanced therapy medicinal product).</p>
Oordeel ZonMw over onderzoeksvoorstel	<p>Zeer goed.</p>

<b>Titel</b>	<b>Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie ter preventie van het ontwikkelen van peritonitis carcinomatosa bij hoog risico colorectaal carcinoom.</b>
Ingediend door	Academisch Medisch Centrum. Deelnemende centra zijn Nederlands Kanker Instituut, VU medisch centrum, Catharina ziekenhuis Eindhoven, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, Radboud Universiteit Nijmegen en Universitair Medisch Centrum Groningen.
Kenmerken aandoening	Colorectaal carcinoom (CRC) is de tweede meest voorkomende kankersoort in Nederland met een incidentie van 12.319 in 2009. In Nederland overleden 5.111 individuen aan deze maligniteit. De buikholte is de tweede meest voorkomende plaats van een recidief CRC. PC (peritonitis carcinomatosa) van colorectale origine treedt op bij circa 9 tot 24% van de patiënten met CRC en is geassocieerd met een slechte prognose. Met palliatieve chemotherapie bedraagt de mediane overleving circa 5 tot 15 maanden. Echter, bij minder dan de helft van de patiënten is de klinische conditie toereikend voor palliatieve systemische chemotherapie. Onbehandeld bedraagt de mediane overleving slechts 5 maanden. Verder wordt de kwaliteit van leven negatief beïnvloed door ascites vorming en darmobstructie.
Te onderzoeken interventie	<p>De interventie betreft adjuvante <i>intraperitoneale</i> chemotherapie (HIPEC) met oxaliplatine voorafgaand aan standaard adjuvante systemische chemotherapie bij patiënten die een resectie hebben ondergaan voor een CRC met een hoog risico op het ontwikkelen van PC. De behandeling is als volgt: onder narcose wordt via een laparoscopische of open benadering een spoelsysteem aangelegd waarbij 2 liter iterisotone dextrose oplossing met een snelheid van 1-2 l/min wordt rondgepompt in de buikholte. Bij een inflow temperatuur van 42-43 graden wordt oxaliplatine (460 mg/m<sup>2</sup>) toegevoegd aan het spoelsysteem, voorafgaand door intraveneus 5-FU/LV (400 mg/m<sup>2</sup> en 20 mg/m<sup>2</sup>) ter verhoging van het effect van oxaliplatine. De perfusietijd bedraagt 30 min. Het toedienen van chemotherapie in de buikholte heeft t.o.v. systemische toediening via de bloedbaan het voordeel dat een veel hogere dosis kan worden toegediend zonder verhoging van de toxiciteit vanwege de peritoneum-plasma barrière. Kleine cohort studies hebben laten zien dat adjuvante HIPEC gelijktijdig met resectie van de primaire tumor of kort daarna (≤ 8 weken) veilig kan worden toegepast. Er zijn nog geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit van de behandeling.</p> <p>HIPEC gecombineerd met cytoreductieve chirurgie (CR/HIPEC) is nu standaardbehandeling bij al aangetoonde PC. HIPEC is dus geen nieuwe behandeling op zich, maar zal in dit voorstel bij een andere indicatie, nl in een eerder stadium van de maligniteit, worden onderzocht.</p>
Standaard interventie	Adjuvante <i>systemische</i> chemotherapie. Het meest wordt gebruikt capecitabine met oxaliplatine in 8 kuren van 3 weken.

Onderzoeksvoorstel	<p>Het onderzoeksvoorstel is een gerandomiseerde klinische studie waarin adjuvante HIPEC gevolgd door adjuvante systemische chemotherapie wordt vergeleken met adjuvante systemische chemotherapie. In totaal zullen 176 patiënten worden gerandomiseerd.</p> <p>Primaire uitkomstmaat is peritoneale recidief-vrije overleving. Secundaire uitkomstmaten zijn incidentie PC, ziektevrije overleving, overall overleving, veiligheid, kwaliteit van leven en kosten.</p>
Verwachte meerwaarde effectiviteit	<p>Een verlenging van de mediane ziektevrije overleving van 22 naar 37 maanden op basis van resultaten van een andere studie. Daarnaast een daling in peritoneaal recidief van 25 naar 10%.</p>
Verwachte meerwaarde kosteneffectiviteit	<p>Kosten van de behandeling bij klinisch aantoonbare PC (met cytoreductieve chirurgie en HIPEC, € 51.790) worden circa 15 maanden uitgesteld en wellicht in een deel van de patiënten niet gemaakt. Daar staat tegenover dat de kosten van de behandeling met HIPEC (€ 9.067) extra zijn.</p>
Kostenprognose	<p>De totale kosten van de behandeling bedragen per patiënt € 9.067. Tijdens het onderzoek zullen 88 patiënten adjuvante HIPEC krijgen. <b>De verwachte additionele kosten binnen het onderzoek bedragen (€ 9.067*88) = € 797.896.</b></p> <p>Buiten deze berekening gehouden is de (nog onbekende) reductie van CR/HIPEC behandeling zodra PC manifest is. Indien een patiënt geneest, dan heeft hij/zij geen vervolgbehandeling met CR/HIPEC nodig. De kostprijs van een CR/HIPEC procedure is € 51.790. Stel dat de verwachte effectiviteit optreedt, en dat het optreden van PC gereduceerd wordt van 25 naar 10% dan is voor de aan de studie deelnemende patiënten in 13 (22 - 9) gevallen geen CR/HIPEC meer nodig, leidend tot een besparing van (€ 51.790*13) = € 673.270.</p>
Ondersteund door beroepsgroep/patiëntenvereniging	<p>Aanbeveling van de Darmkanker Nederland (patiëntenvereniging)</p> <p>Aanbeveling van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK; patiëntenvereniging)</p> <p>Aanbeveling van de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO)</p>
Off-label gebruik van geneesmiddel of ATMP	<p>Ja; off-label toepassing van oxaliplatine. Dit vindt overigens ook al plaats bij de toepassing van HIPEC in combinatie met cytoreductieve chirurgie (CR/HIPEC). CR/HIPEC als gecombineerde procedure is wereldwijd een erkende behandelingsoptie voor macroscopisch zichtbare PC van colorectale origine. Deze interventie is opgenomen in de Nederlandse richtlijn en wordt vergoed vanuit het basispakket. De behandeling wordt in Nederland uitgevoerd met mitomycine-C of oxaliplatine.</p>
Oordeel ZonMw over onderzoeksvoorstel	<p>Zeer goed.</p>

<b>Titel</b>	<b>Gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin TIL behandeling wordt vergeleken met ipilimumab voor de behandeling van melanoom in een gevorderd stadium.</b>
Ingediend door	Nederlands Kanker Instituut. Verder nemen deel aan deze (internationale) studie: Kopenhagen Universiteit in Denemarken en Universiteit van Manchester in Groot Brittannië.
Kenmerken aandoening	Het melanoom is een zeer kwaadaardige tumor uitgaande van de pigment producerende huidcellen. De incidentie van het melanoom is in 10 jaar verdubbeld tot 4650 in 2010. Dit zijn vaak relatief jonge mensen. Bijna 800 patiënten/jaar overlijden aan deze maligniteit. Stadium IV (metastasen op afstand) komt in Nederland bij 700-900 patiënten/jaar voor. Voor stadium IV is de gemiddelde overleving < 1 jaar. Verder is de morbiditeit hoog, o.a. door hersenmetastasen.
Te onderzoeken interventie	Het betreft behandeling met Tumor Infiltrerende Lymfocyten (TILs). Het werkingsmechanisme berust op de directe anti-tumor activiteit van de geïnfundeerde TILs. De behandeling is als volgt: uit een metastase worden T-lymfocyten geïsoleerd en vervolgens gekweekt tot er grote aantallen zijn. Na deze expansie worden de 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. Bijwerkingen van de behandeling kunnen worden onderverdeeld in: toxiciteit ten gevolg van de chirurgische ingreep (wondinfecties), chemotherapie (bv. misselijkheid, neutropenie), hoge dosis IL-2 (bv. koorts) en geïnfundeerde TILs (vitiligo en uveïtis (zeldzaam). Deze bijwerkingen waren reversibel in de pilot studie. Er zijn nog geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit van de behandeling t.o.v. de gebruikelijke behandeling.
Standaard interventie	<p>Voor stadium IV melanoom zijn verschillende geneesmiddelen geregistreerd en beschikbaar (gegevens deels afkomstig van EMA-rapportages):</p> <p><b>dacarbazine.</b> 10% responskans, geen overlevingsvoordeel aangetoond t.o.v. geen medicatie. De mediane progressievrije overleving (PFS) is met dacarbazine ong. 1,5 mnd. De mediane overall overleving (OS) ong. 6 mnd.</p> <p><b>vemurafenib</b> (BRAF remmer): leidt tot verbetering van zowel progressievrije als totale overleving ten opzichte van dacarbazine BRAF mutaties (vln BRAF V600) komen voor bij 50-60% van de melanomen. Vemurafenib t.o.v. dacarbazine : mediane verschil in PFS = 5,2 mnd ; mediane verschil in OS = 3,9 mnd.</p> <p><b>dabrafenib</b>, eveneens een BRAF remmer. Dabrafenib t.o.v. dacarbazine : mediane verschil in PFS = 4,2 mnd ; mediane verschil in OS = 2,6 mnd.</p>



	<p><b>ipilimumab.</b> Recent goedgekeurd door de EMA als eerstelijnsbehandeling. Ipilimumab + dacarbazine vs. placebo + dacarbazine: mediane verschil PFS 0,2 mnd, mediane verschil in OS 2.1 mnd.</p> <p>De klinische effecten van deze geregistreerde middelen zijn beperkt. Voor de BRAF gemuteerde melanomen bedraagt de mediane overleving 13 maanden, voor de niet-gemuteerden 10 maanden. De responskans op vemurafenib is hoog, maar de duur van de respons is maar kort (mediaan 6-7 maanden) en er worden slechts zelden complete remissies gezien.</p> <p>Ipilimumab heeft juist een lage responskans (10%) maar ongeveer een kwart van de behandelde patiënten is na twee jaar nog in leven (t.o.v. 10-15% in de placebogroep). Tot 20% van de behandelde patiënten ontwikkelt ernstige bijwerkingen en de mortaliteit van ipilimumab is 1-2%.</p>
Onderzoeksvoorstel	<p>Het onderzoek wordt uitgevoerd door een internationaal consortium en bestaat uit een gerandomiseerde klinische studie waarin de behandeling met TILs wordt vergeleken met ipilimumab.</p> <p>In totaal zullen 162 patiënten worden gerandomiseerd waarvan circa 60 in Nederland. Het behandelprotocol is over de verschillende deelnemende centra geharmoniseerd.</p> <p>Primaire uitkomstmaat is de progressie-vrije overleving. Secundaire uitkomstmaten zijn overall overleving, responsduur, safety en kosteneffectiviteit.</p>
Verwachte meerwaarde effectiviteit	<p>Een verwachte verlenging van de mediane ziektevrije overleving ten opzichte van ipilimumab van ~2 maanden op basis van resultaten van fase I/II studies. Daarnaast bleek dat &gt;20% van de patiënten een respons had van langer dan 3 jaar. Dit is uitzonderlijk voor deze patiëntengroep.</p>
Verwachte meerwaarde kosteneffectiviteit	<p>De kosten van de behandeling met TILs bedragen circa € 40.000-45.000 en van die met ipilimumab circa €80.000. Het is de verwachting van de indieners van het onderzoeksvoorstel dat behandeling met TILs dominant is t.o.v. ipilimumab.</p>
Kostenprognose	<p>De totale kosten van de behandeling met TILs bedragen maximaal per patiënt €50.000. Tijdens het onderzoek zullen 30 patiënten worden behandeld met TILs i.p.v. met ipilimumab. De behandeling met ipilimumab bedraagt per patiënt zo'n € 80.000. De indieners van het onderzoeksvoorstel verwachten echter dat, vanwege onvoldoende response op de behandeling met TILs, 50% van de patiënten alsnog met ipilimumab behandeld zal worden.</p> <p><b>De verwachte additionele kosten binnen het onderzoek bedragen <math>((50.000*15) + (50.000 + 80.000)*15) - (80.000*30) = € 300.000</math>.</b></p>
Ondersteund door beroepsgroep/patiëntenvereniging	<p>Aanbeveling door de Stichting Melanoom (patiëntenvereniging)</p> <p>Aanbeveling van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)</p> <p>Aanbeveling door dr. de Groot, Isala klinieken</p> <p>Aanbeveling door prof. dr. Schachter, Tel-Aviv Universiteit</p>

Off-label gebruik van geneesmiddel of ATMP	Ja; deze aanvraag gaat over een ATMP (advanced therapy medicinal product). Daarbij wordt er een hogere dosis interleukine-2 gegeven dan in de SmPC vermeld staat.
Oordeel ZonMw over onderzoeksvorstel	Goed. Opm ZonMw: haalbaarheid is een belangrijk punt tijdens de uitvoering van de studie. Van te voren de akkoordbrieven voor de verwijzende ziekenhuizen opvragen.

<b>Titel</b>	<b>Percutane transforaminale endoscopische discectomie versus open microdiscectomie bij patiënten met lumbosacraal radiculair syndroom.</b>
Ingediend door	VU Amsterdam. Deelnemende centra zijn Erasmus MC, Sint Franciscus Gasthuis, Park Medisch Centrum, Medisch Centrum Haaglanden, Leids Universitair Medisch Centrum, St. Maartenskliniek, Rijnstate en Rijnland ziekenhuis.
Kenmerken aandoening	Lumbosacraal radicular syndroom (LSRS) is een in de bil en/of het been uitstralende pijn die vergezeld gaat van één of meerdere symptomen of verschijnselen die suggestief zijn voor een aandoening van een specifieke lumbosacrale zenuwwortel. LSRS gaat gepaard met veel pijn, beperkt functioneren, lagere kwaliteit van leven en hoog werkverzuim. In Nederland krijgen jaarlijks tussen de 60.000 en 70.000 individuen LSRS. Bij het merendeel van de patiënten worden de symptomen veroorzaakt door een uitstulping van een tussenwervelschijf van de lumbale wervelkolom (hernia nuclei pulposi (HNP)). Zo'n 20 tot 40% van de patiënten met LSRS komt volgens de huidige behandelrichtlijnen in aanmerking voor een operatie, omdat zij na 16 tot 20 weken nog persisterende symptomen hebben. Circa 11.000 operaties zijn in Nederland uitgevoerd voor HNP in 2009.
Te onderzoeken interventie	Het doel van de operatie is het vrijleggen (decompressie) van de zenuwwortel door het verwijderen van de uitstulpende inhoud van de tussenwervelschijf. Bij PTED wordt door middel van percutane endoscopische techniek de lumbale discushernia verwijderd via het foramen. De behandeling is als volgt: onder plaatselijke verdoving wordt een kleine snede aan de zijkant van de rug gemaakt. Vervolgens wordt van hieruit een 8mm werkkanaal naar de wervelkolom gemaakt en wordt het bot rond de hernia uitgefreesd. Nadat voldoende ruimte is gecreëerd kan de uitstulping worden verwijderd. Er zijn nog geen gerandomiseerde studies met voldoende omvang waarin de effectiviteit van de behandeling is bepaald t.o.v. de standaardbehandeling.
Standaard interventie	De huidige standaardbehandeling is open microdiscectomie waarbij de lumbale discushernia wordt verwijderd via een dorsale paraspinale benadering. De behandeling is als volgt: onder algehele of spinale anesthesie wordt een (kleine) snede in het midden van de onderrug gemaakt (dorsospinale benadering). Na het unilateraal afschuiven van de paraspinale spieren wordt een flavectomie (doornemen ligament) en eventueel een gedeeltelijke laminectomie (verwijdering wervelboog) verricht, waarna de chirurg de uitstulping kan verwijderen.
Onderzoeksvoorstel	Het onderzoeksvoorstel is een gerandomiseerde klinische studie waarin PTED wordt vergeleken met microdiscectomie. In totaal zullen 376 patiënten worden gerandomiseerd. Primaire uitkomstmaten zijn beenpijn, functionele status en milde complicaties (zoals infecties, postoperatieve gebeurtenissen). Secundaire uitkomstmaten zijn o.a. rugpijn, patiënttevredenheid, kwaliteit van leven, ernstige complicaties (o.a. prevalentie heroperatie(s); duur ziekenhuisverblijf) en kosteneffectiviteit.

Verwachte meerwaarde effectiviteit	<p>De mogelijke voordelen van PTED t.o.v. open microdissectomie zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minder kans op zenuw schade, omdat de patiënt onder lokale verdoving wordt geopereerd;</li> <li>• snellere revalidatie en werkhervatting;</li> <li>• minder littekenvorming.</li> </ul> <p>Verder zou deze benadering beter kunnen zijn voor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwaarlijvige patiënten;</li> <li>• bij recidiefoperatie omdat er een andere route wordt gebruikt;</li> <li>• patiënten met foramenstenose, foraminale HNP of extra foraminale HNP.</li> </ul> <p>Mogelijke nadelen van PTED t.o.v. open microdissectomie zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minder zicht waardoor de kans op wortel schade groter wordt;</li> <li>• grotere kans op recidief, omdat er minder discus materiaal wordt verwijderd.</li> </ul> <p>Op basis van de beschikbare gegevens van kleine gerandomiseerde studies verwachten de indieners van het voorstel dat PTED en open microdissectomie niet verschillen wat betreft gunstige en ongunstige behandelresultaten.</p>
Verwachte meerwaarde kosteneffectiviteit	<p>De kosten van de behandeling met PTED bedragen circa € 4.000 tot €8.000 en die met open microdissectomie €2.848. Daar staat tegenover dat de kosten van een ligdag (€509 in een algemeen ziekenhuis) hoger zijn dan de kosten van een dagbehandeling (€ 294).</p> <p>Bij gelijke effectiviteit zijn geen verschillen in productieverlies en overige zorgconsumptie te verwachten. Dan zijn- vanuit een maatschappelijk perspectief- de verschillen in kosten van de interventie zelf en dagopname versus ziekenhuisopname van belang.</p>
Kostenprognose	<p>De commerciële prijs voor een PTED is op dit moment rond € 8.000. De werkelijke kosten worden echter door de aan de studie deelnemende behandelaars geraamd op rond € 5.000. De PTED behandeling kan dus voor dit bedrag door de zorgverzekeraars worden ingekocht, in het kader van de studie. De kostenprognose is dan als volgt:</p> <p>De maximale kosten van een behandeling met PTED bedragen per patiënt € 5.000 inclusief de kosten van een dagbehandeling € 294. De maximale kosten van een behandeling met open microdissectomie bedragen per patiënt € 2.848 en een patiënt zal gemiddeld 2 dagen in het ziekenhuis blijven. De kosten van twee ligdagen bedragen € 1.018. Tijdens het onderzoek zullen 188 patiënten worden behandeld met PTED i.p.v. open microdissectomie.</p> <p><b>De verwachte additionele kosten binnen het onderzoek bedragen ((€ 5.000*188)-(€ 3.866*188)) = € 213.192.</b></p>
Ondersteund door beroepsgroep/patiëntenvereniging	<p>Aanbeveling van de Nederlandse Vereniging van Rugpatiënten 'de Wervelkolom' (patiëntenvereniging)</p> <p>Aanbeveling van de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV)</p>
Off-label gebruik van geneesmiddel of ATMP	Nee.
Oordeel ZonMw over onderzoeksvoorstel	<p>Goed.</p> <p>Opm. ZonMw: tijdens het project dient goed aandacht besteed te worden aan de patiënteninclusie. Daarnaast er voor zorgen dat de chirurgen de technieken goed beheersen alvorens inclusie.</p>

<b>Titel</b>	<b>Autologe vettransplantatie (AFT) bij borstreconstructie na borstkanker.</b>
Ingediend door	Maastricht Universiteit Medisch Centrum. Verder nemen deel aan deze studie: Erasmus MC en VU medisch centrum.
Kenmerken aandoening	De incidentie van borstkanker is 14.000 in Nederland. Van de vrouwen met borstkanker ondergaat circa 20% een borstreconstructie. Het doel van een borstreconstructie is het verbeteren van eigen lichaamsbeleving wat een positief effect heeft op o.a. het zelfvertrouwen en de kwaliteit van leven.
Te onderzoeken interventie	Autologe vettransplantatie, ook wel lipofilling of lipomodelling genoemd, is een chirurgische techniek waarbij lichaamseigen vetcellen worden gebruikt voor reconstructieve en esthetische doeleinden. Bij borstreconstructie zijn er twee indicaties voor het gebruik van autologe vettransplantatie, namelijk bij volledige borstreconstructie in combinatie met het BRAVA systeem en bij correcties van contour en volume defecten na een eerder borstsparende therapie of borstreconstructie. Er zijn nog geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit van de behandeling t.o.v. de standaardbehandeling.
Standaard interventie	Bij volledige borstreconstructie kan de patiënt kiezen tussen alloplastische borstreconstructie (met kunstmateriaal), autologe borstreconstructie (met eigen weefsel) of uitwendige, corrigerende prothese. Mogelijkheden voor alloplastische borstreconstructies zijn het plaatsen van een weefselexpander en deze later te laten vervangen door een definitieve prothese, het direct plaatsen van prothese of acellulaire dermale matrixproducten met een prothese. Veelgebruikte autologe borstreconstructies zijn de vrije lap borstreconstructie waarbij onderhuids vetweefsel en huid wordt verplaatst met behulp van operatiemicroscop de bloedvaten aan te sluiten bij de borst.
Onderzoeksvoorstel	Het onderzoeksvoorstel is een gerandomiseerde klinische studie waarin de effecten van autologe vettransplantatie in combinatie met het BRAVA systeem worden vergeleken met die van weefselexpander/prothese borstreconstructie bij patiënten die in aanmerking komen voor een borstreconstructie als gevolg van borstkanker. In totaal zullen 218 patiënten worden gerandomiseerd. Primaire uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven en het aantal complicaties. Secundaire uitkomstmaten zijn volume van de borst, operatietijd, locoregionale recidieven, huidkwaliteit, patiënttevredenheid en klinische evaluatie van 3D-foto's.
Verwachte meerwaarde effectiviteit	De mogelijke voordelen van autologe vettransplantaties bij volledige borstreconstructie t.o.v. de standaardbehandeling zijn een minder invasieve operatie, afwezigheid van lichaamsvreemd materiaal, minder complicaties, minder littekens, hogere patiënttevredenheid en verbetering van kwaliteit van leven.
Verwachte meerwaarde kosteneffectiviteit	De kosten van autologe vettransplantaties bij volledige borstreconstructie zullen tussen de € 7.446 (bij twee ingrepen) en € 9.571 (bij drie

	ingrepen) bedragen. De kosten van weefsel expander/prothese bedragen voor een unilaterale reconstructie €12.400 en voor een bilaterale reconstructie € 12.723 (incl. korte termijn complicaties). Het is de verwachting dat behandeling met autologe vettransplantaties bij volledige borstreconstructie dominant is t.o.v. van weefsel expander/prothese.
Kostenprognose	De maximale kosten van autologe vettransplantatie bij volledige borstreconstructie bedragen per patiënt € 9.571. De maximale kosten van weefsel expander/prothese bedragen voor reconstructie bedragen per patiënt € 13.377 Tijdens het onderzoek zullen 109 patiënten autologe vettransplantatie i.p.v. een weefsel expander/prothese krijgen voor borstreconstructie. <b>De verwachte besparingen binnen het onderzoek bedragen ((€ 9.571*109 )-(€ 13.377*109)) = € 414.854.</b>
Ondersteund door beroepsgroep/patiëntenvereniging	Aanbeveling door de Borstkankervereniging Nederland (patiëntenvereniging) Aanbeveling van de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
Off-label gebruik van geneesmiddel of ATMP	Nee.
Oordeel ZonMw over onderzoeksvorstel	Goed. Opm. ZonMw: de haalbaarheid van randomisatie blijft een kritische succesfactor. Overweging ander design.

## Bijlage 2. Reacties geconsulteerde partijen

Van de volgende partijen heeft het CVZ een reactie ontvangen op het toegestuurde conceptadvies:

- ZonMw
- Nefarma
- ZN
- STZ
- NFU
- OMS
- NHG
- Nefemed
- LHV

De integrale reacties volgen hierna.





# Reactie ZonMw

**Verzonden:** vrijdag 14 februari 2014 9:43

**Aan:**

**CC:**

**Onderwerp:** RE: bestuurlijke consultatie concept-advies voorwaardelijke toelating 2015

Beste G. en R.,

Gelet op onze samenwerking bij de voorwaardelijke toelating reikt ZonMw slechts enkele tekstuele aandachtspunten aan (zie bijlage).

De wetswijziging per 1 januari 2014 is een mooie ontwikkeling; namelijk dat alleen aanspraak gemaakt kan worden op voorwaardelijk toegelaten zorg als er deelgenomen wordt aan bijbehorende onderzoek.

We zijn graag bereid om mee te denken over de aanpak van de gesignaleerde verbeterpunten voor de volgende ronde van voorwaardelijke toelating.

Met vriendelijke groet,

Programmacoördinator



ZonMw  
Laan van Nieuw Oost-Indië 334, 2593 CE Den Haag  
Postbus 93245, 2509 AE Den Haag  
[www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl)

# Reactie Nefarma

The logo for Nefarma, consisting of the word "nefarma" in a bold, lowercase, sans-serif font. Above the logo is a horizontal bar with a segmented, grayscale pattern.

College voor Zorgverzekeringen (CVZ)

Den Haag: 14 februari 2014

Kenmerk: JO/JO/2014/00304

Betreft: Reactie Nefarma op CVZ concept-advies voorwaardelijke toelating 2015

Geachte mevrouw L.,

Nefarma wil graag ingaan op de uitnodiging voor het geven van een bestuurlijke reactie op het concept advies Voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2015.

Het rapport beschrijft de beoordelingsprocedure en de selectie van de onderwerpen waarvan het CVZ de Minister adviseert deze voorwaardelijk toe te laten in het basispakket per 1 januari 2015.

Het gaat hier met name om niet-farmacologische interventies die niet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' (SW&P) voldoen en waarvoor maximaal 4 jaar aanvullend onderzoek verplicht wordt om de effectiviteit en (eventueel) de kosteneffectiviteit alsnog aan te tonen.

Vanuit Nefarma zijn wij meer betrokken bij het traject voorwaardelijke financiering. Derhalve zullen wij geen uitspraak doen over de voorstellen die u in dit rapport doet.

Wel willen wij u wijzen op het feit dat de grenzen tussen geneesmiddelen voor advanced therapies en overige interventies vervagen door technologische ontwikkelingen. Daardoor bestaat de situatie dat sprake is van een interventie of een geneesmiddel voor advanced therapie. Voor beiden moet wel registratieonderzoek plaatsvinden. Het is dan niet duidelijk welke van de twee hierboven genoemde procedures gevolgd zal worden. Nefarma biedt aan graag deze discussie met het CVZ te willen voeren.

Met vriendelijke groet,

Senior Beleidsadviseur Gezondheidseconomie

# Reactie ZN

**Van:**

**Verzonden:** maandag 17 februari 2014 15:30

**Aan:**

**CC:**

**Onderwerp:** RE: bestuurlijke consultatie concept-advies voorwaardelijke toelating 2015

Geachte dames L.&S., over het geheel genomen kunnen wij ons goed vinden in het concept advies voorwaardelijke toelating 2015. Op enkele punten willen wij graag een kanttekening plaatsen:

Ad 1.2 vormgeving van de voorwaardelijke toelating. Omdat de regering heeft gekozen voor een tijdelijke toelating tot het basispakket, is het van groot belang dat voor de voorwaardelijk toegelaten en toe te laten behandelingen unieke DBC-zorgproducten bestaan. Het is voor zorgverzekeraars anders vrijwel onmogelijk om te controleren of de zorg wordt aangeboden in overeenstemming met de voorwaarden. Bij de behandelingen die tot nu toe voorwaardelijk zijn toegelaten, was dat niet het geval. Wel waren er zo nodig specifieke zorgactiviteiten gedefinieerd, maar die leiden af naar zorgproducten die ook voor andere behandelmodaliteiten worden gebruikt. Naar verwachting zullen de controlemogelijkheden van de zorgverzekeraars verbeteren als met ingang van juni 2014 de zorgactiviteiten die feitelijk zijn uitgevoerd op de nota moeten worden vermeld.

Ad 1.3 gevolgen van de wijziging in de regelgeving per 1 januari 2014. De verandering die per 1 januari 2014 is doorgevoerd, beperking van de aanspraak tot degenen die daadwerkelijk in de studies zijn geïncludeerd, is een verbetering ten opzichte van de voorgaande situatie, maar het feit dat deze verandering voor een aantal voorwaardelijk toegelaten behandelingen middenin de periode van voorwaardelijke toelating is doorgevoerd, zorgt voor complicaties die nog niet helemaal onder controle zijn. Het was beter geweest om de verandering alleen te laten gelden voor behandelingen die in 2014 en daarna voor het eerst voorwaardelijk zijn of worden toegelaten.

Daarnaast hebben we een tweetal opmerkingen bij de voor 2015 geselecteerde onderwerpen: In het voorstel voor PTED wordt een kostenraming gedaan met een prijs die onder de commerciële prijs ligt die nu gevraagd wordt door de centra die dit nu al (onverzekerd) aanbieden. Dus dat zal ook zeker een hobbel zijn in de inkoop. Anders zal de businesscase en dus de kosteneffectiviteit op termijn niet positief uitpakken.

Bij het voorstel voor AFT bij borstreconstructie na borstkanker merken wij op dat voor borstreconstructies aanspraakbeperkingen gelden. Weliswaar past het voorstel alleen bij volledige reconstructies - die in geval van borstkanker volledig binnen de aanspraak vallen - en niet bij partiële of remodelling, maar het zal niet eenvoudig zijn voor zorgverzekeraars om het onderscheid daartussen te bewaken. Dat is mede afhankelijk van de vraag of de AFT in een apart DBC-zorgproduct terecht komt, of onderdeel is van de DBC's voor borstreconstructie.

Tot zover de kanttekeningen van ZN bij het concept advies voorwaardelijke toelating 2015.

Met vriendelijke groet,

Medisch adviseur

Zorgverzekeraars Nederland  
Postbus 520  
3700 AM Zeist

# Reactie STZ

**Van:**

**Verzonden:** maandag 17 februari 2014 17:03

**Aan:**

**CC:**

**Onderwerp:** RE: bestuurlijke consultatie concept-advies voorwaardelijke toelating 2015

Op de valreep G. ; ik was wat druk.

Eigenlijk heb ik vanuit de STZ niet veel opmerkingen. Ik steun het beleid dat alleen vergoeding plaatsvindt bij deelname aan het onderzoek, ook al is dat soms lastig; anders ontstaat er een rare situatie. Wellicht alleen met uitzondering van een RCT die vil is.

Bij de diverse projecten zie ik dat bij de projecten 1, 2 en 4 algemene ziekenhuizen betrokken zijn, zoals dacht ik de bedoeling was. Bij 5 zie ik dat gek genoeg niet, terwijl dat toch een ingreep is die veel in algemene ziekenhuizen plaatsvindt. Bij 3 is er een internationaal consortium, dus dat ligt wat anders.

Goed dat jullie ruim aandacht besteden aan de ervaringen, om te zien of aanpassingen nodig zijn. Om me heen hoor ik veel kritische geluiden over de regeling, bijv. van de industrie. Toch lijkt me deze route nog steeds een interessante, die goed te verdedigen is. Verder is er al veel innovatie mogelijk binnen bestaande DBC's; de voorw. financiering is vooral voor technische vernieuwingen die nog niet in een DBC zitten en zich zo kunnen bewijzen. Uiteraard met enige traagheid, mede afhankelijk van betrokken med. specialisten die onderzoek willen doen.

Succes met de verdere voortgang. Ik treed op 31 maart terug als vz. van de STZ, maar Hedwig Neefs blijft gewoon als beleidsmedewerker onderwijs en onderzoek, die ook dit zal blijven volgen. Haar e/mailadres is H.

HG

# Reactie NFU

**Van:**

**Verzonden:** maandag 17 februari 2014 20:39

**Aan:**

**CC:**

**Onderwerp:** NFU reactie conceptadvies voorwaardelijke toetsing

Geachte mevrouw L.

De NFU heeft met belangstelling kennis genomen van het conceptadvies. De NFU onderschrijft de belangrijkste conclusie van het CVZ, dat de voorwaardelijke toelating altijd moet zijn gekoppeld aan onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van de behandeling. Een belangrijke vraag hierbij is op welke wijze het aan de interventie gekoppelde onderzoek wordt bekostigd. Hiervoor zullen (publieke, of private) middelen moeten worden vrijgemaakt. De voorwaarde die CVZ stelt, dat de indiener van het verzoek ook uitstroomvoorstellen doet, zijn niet juist. Hier ligt primair een taak van het CVZ zelf en niet van een zorgaanbieder.

Indien meer patiënten in aanmerking komen voor de zorg, dan noodzakelijk is voor het er aan gekoppelde onderzoek, kan er naar worden gestreefd om het onderzoek sneller (binnen de periode van vier jaar) af te ronden.

Tijdens analyses zou kunnen blijken dat voor bepaalde indicaties, patiëntgroepen, of domeinen de behandeling niet doelmatig is, en dat voor andere subgroepen meer evidentie, of data vereist zijn. Na een dergelijke "interim-analyse" kan gefundeerd besloten worden na aanpassing design en inclusiecriteria OWR vergoeding voort te zetten totdat een definitief antwoord kan worden gegeven. Ook is het mogelijk dat duidelijk wordt dat de innovatie ondoelmatig is. Dan is het niet wenselijk tot aan het einde van de periode van voorlopige toelating te wachten met afschaffen/staken.

Dit vergt veel van onderzoekers en vraagt goede, nauwe afstemming met CvZ en ziektekostenverzekeraars maar zou het verantwoord pakketbeheer sterk ondersteunen. Hierbij moet zorgvuldig worden omgegaan met het wijzigen van voorwaarden met name daar waar voorwaardelijk toegelaten (verzekerde) zorg "tussentijds" wijzigt in onverzekerde zorg.

Gelet op de snelheid van de innovatie in de curatieve zorg en het belang hiervan voor de ontwikkeling van kosteneffectieve, evidence based behandelingen is de NFU 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.

In het advies lijkt CVZ uitsluitend uit te gaan van een innovatieve zorgactiviteit. Het is niet duidelijk op welke wijze de innovatieve zorgactiviteit af moet leiden naar een bestaand declarabel zorgproduct.

CVZ signaleert dat verschillende commissies zich buigen over dezelfde vraag (MWAR en CDO) en adviseert de advisering op elkaar af te stemmen. Overwogen kan worden om één commissie om advies te vragen.

Het indienen van een verzoek vraagt om een forse inspanning. Tenminste één verzoek is afgewezen op hoofdlijnen, hetgeen waarschijnlijk ook op voorhand kon worden ingeschat. Het opnemen van de mogelijkheid voor een toetsing op haalbaarheid vóór het indienen van een formeel verzoek zou veel werk kunnen schelen.

Belangrijk hierbij is dat er naast de voorwaardelijke toelating ook sprake kan zijn van innovatieve dbc's met onverzekerde zorg. Deze twee mogelijkheden naast elkaar geven onwenselijke onduidelijkheid.

Technologische innovatie kent een steeds hoger ontwikkeltempo. De duur van de procedure plus de vier jaren van de voorwaardelijke toelating leiden tot een periode waarin belangrijke ontwikkelingen in de beoordeelde interventie en de patiëntenpopulatie kunnen plaatsvinden. Dit vraagt om de mogelijkheid tot tussentijdse bijstelling van de voorwaardelijk toegelaten interventie. De regeling tot voorwaardelijke toelating wint in belang als adequaat kan worden ingespeeld op deze verdere ontwikkeling van de voorwaardelijk toegelaten interventies. Tenslotte verwijzen wij naar de KNAW rapportage Evaluation of new technology in healthcare dat ingaat op dit onderwerp.

met vriendelijke groet,

Coördinator Sturing & Financiering

Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)  
Postbus 9696  
3506 GR Utrecht

# Reactie OMS

**Verzonden:** dinsdag 18 februari 2014 9:06

**Aan:**

**CC:**

**Onderwerp:** reactie OMS - concept-advies voorwaardelijke toelating 2015

Geachte mevrouw S, mevrouw L.

Dank voor de gelegenheid om te reageren op het concept advies over voorwaardelijke toelating tot het basispakket in 2015. Zoals u weet is de Orde van Medisch Specialisten (OMS) voorstander van het principe van voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Na consultatie van de bij de vijf geselecteerde onderwerpen betrokken wetenschappelijke verenigingen blijkt dat er draagvlak is voor deze onderwerpen. Derhalve is de OMS positief over de selectie van onderwerpen voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket in 2015.

Ik hoop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

adviseur



Orde van Medisch Specialisten

# Reactie NHG

**Van:**

**Verzonden:** dinsdag 18 februari 2014 15:16

**Aan:**

**CC:**

**Onderwerp:** conceptadvies inzake voorwaardelijke toelating tot het basispakket in 2015

Geachte mevrouw L.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap gaat akkoord met het conceptadvies aan de minister van VWS over voorwaardelijke toelating tot het basispakket in 2015.

Met vriendelijke groet,

Bezoekadres

Domus Medica, Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Postadres

Postbus 3231, 3502 GE Utrecht

t 030 282 35 00

[www.nhg.org](http://www.nhg.org)



# Reactie Nefemed



College voor Zorgverzekeringen (CVZ)

Postbus 320  
1110 AH DIEMEN

*Kenmerk* : nfm.bri. 13355098  
*Betreft* : Reactie op conceptadvies voorwaardelijke toelating  
geneeskundige zorg tot het basispakket 2014  
*Datum* : 17-02-2014

Geachte mevrouw L. en mevrouw S.,

Wij ontvingen van u het conceptadvies over de voorwaardelijke toelating van geneeskundige zorg tot het basispakket 2015. Hartelijk dank daarvoor. Wij maken graag van de gelegenheid gebruik hierop te reageren.

Allereerst spreken wij onze waardering uit voor de openheid die het CVZ betracht bij de evaluatie van de regeling voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

Nefemed pleit al langere tijd voor een regeling waarmee veelbelovende innovatieve interventies toegankelijk kunnen worden gemaakt voor patiënten en waarmee de kwaliteit van zorg en het verzekerde pakket in Nederland wordt verbeterd. Vanuit dit perspectief heeft ook Nefemed, zoals u weet van onze gezamenlijke meetings op 7 en 20 januari jl., de regeling voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket geëvalueerd. Wij constateren evenals u op pagina 7, dat de regeling verbetering behoeft.

In deze brief reageren wij op enkele onderdelen van uw conceptadvies en delen wij met u onze zorgen en suggesties voor verbetering ten aanzien van de regeling. Wij houden in onze reactie hierbij de volgorde van het conceptadvies aan.

## **Wetswijziging per 1 januari 2014**

Met ingang van deze datum is bepaald dat alleen aanspraak bestaat op de voorwaardelijk toegelaten zorg indien de verzekerde deelneemt aan het onderzoek zoals dat door ZonMw is gefinancierd. Op pagina 11 van het conceptadvies geeft u aan dat er nog enkele onduidelijkheden bestaan over de interpretatie van de wetswijziging. In de ruimte die dit (wellicht) biedt, geeft Nefemed graag het volgende mee ter overweging.

1. Dit verplichtende karakter strookt volgens Nefemed niet met de rechten van patiënten in de zin van aanspraak op zorg. Eenmaal (voorwaardelijk) toegelaten tot het basispakket, moeten ook alle verzekerden daarvoor in aanmerking komen.
2. De voorwaardelijke toelating wordt voor vier jaar verleend. In het advies stelt u dat wanneer het aantal patiënten dat nodig is voor het slagen van de studie behaald is, de

- zorg niet meer geleverd zal worden. Hoe verhoudt zich dat tot de periode waarvoor de voorwaardelijke toelating verleend is en de rechten die patiënten hieraan kunnen ontlenen? De periode vanaf de afsluiting van de inclusiefase tot aan het verschijnen van het CVZ-standpunt kan bijvoorbeeld benut worden voor het vergaren van aanvullende gegevens middels een landelijke registratie al dan niet beperkt tot bepaalde centra.
3. Onder het laatste bullet op pagina 11 haalt u een belangrijk punt aan, namelijk de definitie van 'onderzoek' in de wet. Zoals ook op pagina 21 wordt aangegeven kan een patiëntenregistratie een specifiek doel dienen. In het onderzoek naar chronische aspecifieke lage rugpijn is bewust aan het gerandomiseerde onderzoek een observationeel deel toegevoegd, waarin de patiënten worden gevolgd die voldoen aan de indicatiestelling en behandeld worden volgens het protocol, maar niet zijn gerandomiseerd. Met dit onderzoek kan worden nagegaan of er verschillen zijn in effectiviteit in de dagelijkse praktijk in vergelijking met de experimentele setting.

#### **Beoordeling van de dossiers**

Het dossier percutane transforaminale endoscopische dissectomie (PTED) heeft de speciale aandacht van Nefemed omdat het hier de inzet van medische technologie betreft. Het is niet aan Nefemed om zich uit te laten over de interventie en de technologie an sich. Wel willen wij hier benadrukken dat in een discussie over de inzet en waarde van medische technologie vaak een te beperkte bril wordt opgezet.

De maatschappelijke en economische meerwaarde van een innovatieve procedure blijft niet beperkt tot lagere medische kosten of een kortere behandeltijd. De opbrengsten moeten gezien worden in een breder perspectief van betere sociale participatie, maatschappelijke baten en bijvoorbeeld doelmatigheid van de zorgketen.

#### **Ervaringen renale denervatie bij therapieresistente hypertensie**

Op pagina 23 gaat u in op de ervaringen met renale denervatie. Dit is een van de behandelingen die te maken krijgt met de overgangsregeling voor de wetwijziging per 1 januari 2014. De interpretatie van de wetwijziging en de onduidelijkheden waarover u bericht op pagina 11, volgt Nefemed met speciale interesse.

Wij merken hier op dat de industrie in uw advies niet genoemd wordt als betrokken partij en verzoeken u dit toe te voegen. Nadrukkelijk willen wij als industrie onze verantwoordelijkheid nemen voor introductie van innovaties in goed overleg. Andersom gaat het nemen van deze verantwoordelijkheid niet zonder inspraak en het actief creëren van nauwe betrokkenheid met de industrie.

Innovatie is vaak het resultaat van intensieve samenwerking tussen fabrikanten, zorgprofessionals, patiëntenorganisaties, de wetenschap en organisaties als CVZ en ZonMw. Iedere belanghebbende draagt bij vanuit zijn eigen expertise. Juist dit samenspel maakt dat medische interventies en de daarbij benodigde medische technologie goed op elkaar aansluiten en elkaar versterken.

Ook in de procedure van de voorwaardelijke toelating kan dit nog meer benut worden, door vooraf per interventie steeds te bepalen welke stakeholders bij het proces betrokken moeten worden bij de keuzes die gemaakt worden. De fabrikanten mogen daar, als experts op het gebied van de medische technologie, niet bij ontbreken. Betrokkenheid van alle partijen verhoogt het draagvlak voor de gemaakte keuzes.

Daarnaast is het van belang bij interventies waar de medische technologie belangrijk onderdeel van uitmaakt, te beseffen dat vaak meerdere fabrikanten werken aan een oplossing voor hetzelfde probleem. Per medische interventie zou daarom zoveel mogelijk

voorafgaand aan de beslissing benoemd moeten worden aan welke eisen en/of functies de medisch technologische oplossing moet voldoen om gedurende de looptijd van de voorwaardelijke toelating ook voor vergoeding in aanmerking te komen. Het is ons inziens daarom noodzakelijk om voorafgaand aan een beslissing overleg te voeren met een vertegenwoordiging van de industrie. Nefemed vertegenwoordigt de industrie. Bij renale denervatie constateren wij dat gedurende de looptijd stappen hierin zijn gezet doordat meerdere malen overleg heeft plaatsgevonden met onderzoekers, medische professionals, beslissers én de industrie. Maar ook hier is nog verbetering mogelijk.

#### **Toetsen bestaande zorg**

Er lijkt een verschuiving gaande in de doelstelling van de voorwaardelijke toelating. In tegenstelling tot voorafgaande jaren werd in de procedure voor aanvragen voor het jaar 2015 werd nadrukkelijk vermeld dat naast potentieel waardevolle innovatieve zorg, de voorwaardelijke toelating ook gebruikt zal worden om 'bestaande' zorg die routinematig wordt verleend tegen het licht te houden als twijfels zijn gerezen aan de effectiviteit. Ook in het conceptadvies komt dit terug op pagina 25 e.v.. Nefemed bepleit het terugdraaien van deze wijziging en de voorwaardelijke toelatingsregeling alleen te gebruiken voor innovatieve zorg. Het risico is immers aanwezig dat de toch al beperkte middelen die worden ingezet om mogelijk innovatieve zorg voorwaardelijk toe te laten, opgesoupeerd wordt door 'bestaande' zorg. Nefemed is van mening dat de regeling niet bedoeld is om het bestaande pakket door te lichten.

#### **Doelstelling van de regeling voorwaardelijke toelating**

In het conceptadvies spreekt u over een discussie over de doelstellingen van de voorwaardelijke toelating. Zoals nu beschreven lijken deze doelstellingen tegengesteld, terwijl in onze optiek deze in dezelfde lijn liggen. Immers, de regeling voorwaardelijke toelating maakt het mogelijk innovaties relatief snel beschikbaar te krijgen voor de patiënt. De voorwaarde die gesteld wordt, is dat er gedurende de looptijd onderzoek wordt gedaan naar de mate van effectiviteit. Dit hangt onlosmakelijk met elkaar samen en bijt elkaar niet. De vraag is dus of dit daadwerkelijk een discussie is. Aanpassing van de tekst ligt ons inziens voor de hand.

#### **Flexibiliteit en verkorting van de procedure**

De lange termijn van anderhalf jaar tussen aanvraag en toekenning heeft een remmende werking op investeringen in innovatie. Voor fabrikanten is het belangrijk om snel duidelijkheid te krijgen over de vergoeding van hun producten. Innovatie vraagt immers om forse investeringen. Nefemed pleit daarom voor een meer flexibele en continue manier van aanvragen (bijvoorbeeld meerdere momenten per jaar) en kortere besluitvormingsprocedures.

Ook aan de achterkant van het proces kan meer flexibiliteit worden ingebracht. Indien na bijvoorbeeld twee jaar al voldoende data beschikbaar is, kan het besluit tot opname in het basispakket al eerder in gang worden gezet.

In het kader van flexibiliteit is het belangrijk op te merken dat er een belangrijk verschil is tussen innovaties van geneesmiddelen en innovaties van medische hulpmiddelen. Bij medische hulpmiddelen kunnen relatief snel kleine verbeteringen worden doorgevoerd. Bij geneesmiddelen gebeurt dat vaak pas na langere tijd. In de voorwaarden voor toelating van een device moet ook hiermee rekening worden gehouden.

### Onderzoek en pragmatische praktijk

Wij zijn verheugd te lezen dat het CVZ per interventie de balans wil zoeken tussen een goede methodologie, haalbaarheid, praktijkgerichtheid en generaliseerbaarheid. Nefemed deelt met CVZ de mening dat een RCT niet per definitie altijd de goede onderzoeksmethode hoeft te zijn. De keuze van de onderzoeksopzet is een van die momenten om de industrie vroegtijdig bij te betrekken.

### Tenslotte

Zoals gezegd zijn wij verheugd met de regelmatige evaluatie van de regeling voorwaardelijke toelating. De patiënt is volgens ons uiteindelijk het meest gebaat bij een regeling die voorziet in een *heldere procedure* waarin *alle relevante partijen* ruim van tevoren in een transparante procedure betrokken of geraadpleegd worden en op basis van *transparante selectiecriteria* keuzes worden gemaakt. Deze regeling mag niet op zichzelf staan, maar dient gezien te worden in het *breder perspectief* van de verschillende regelingen die bijdragen aan een efficiënter zorgstelsel.

Nefemed wil voorkomen dat een strak ingekaderde procedure, zowel voor de aanvraag als gedurende de looptijd van de voorwaardelijke toelating, een rem zet op verdere innovatie. Het streven zit dus in een gezonde balans tussen beheersen van de introductie en het benutten van de innovatie. Daarbij gaat het niet alleen om hoogtechnologische innovatie. Ook medische handelingen waarbij gebruik wordt gemaakt van veelbelovende laagtechnologische medische hulpmiddelen, zouden in aanmerking moeten komen. Dat sinds de start van de voorwaardelijke toelating slechts vijf innovaties zijn geaccordeerd en er geen extra financiële middelen beschikbaar zijn gesteld (ofwel pas beschikbaar zijn gekomen na uitstroom van een andere procedure uit het basispakket), baart Nefemed zorgen. Als met de regeling voor voorwaardelijke toelating wordt beoogd, de toegang voor patiënten tot veelbelovende innovaties te versnellen, is er meer nodig dan slechts vijf interventies in drie jaar tijd. Het is belangrijk dat er de regeling voorwaardelijke toelating innovatie in Nederland daadwerkelijk stimuleert en ondersteunt.

Met vriendelijke groet,

Directeur Nefemed



Landelijke Huisartsen Vereniging

# Reactie LHV

College voor Zorgverzekeringen

Postbus 320  
1110 AH DIEMEN

LHV-bureau Utrecht  
Domus Medica  
Mercatorlaan 1200  
Postbus 20056  
3502 LB Utrecht

(030) 28 23 723  
lhv@lhv.nl  
www.lhv.nl

Datum 20 februari 2014  
Ons kenmerk 2014/462544/LB/ss  
Betreft Commentaar conceptadvies 'Voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2015'

Geachte mevrouw L. en mevrouw S.,

Hartelijk dank voor de toezending van het conceptadvies 'Voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2015'. Daarin geeft u aan onder welke voorwaarden bepaalde interventies tijdelijk kunnen worden toegelaten tot vergoeding in het basispakket vanwege hun innovatieve karakter. Tevens omschrijft u de voorwaarden waaraan deze interventies moeten voldoen om voor deze status in aanmerking te komen. Belangrijkste daarbij is een onderzoeksetting en registratie van het onderzoek volgens de huidige richtlijnen van wetenschappelijk onderzoek.

In het conceptadvies beschrijft u een aantal onderzoeken met interventies die vooral in de tweede- en derdelijn toegepast zouden kunnen worden. Één onderzoek was gerelateerd aan de eerstelijns, namelijk 'hospital at home' over alternatieve ziekenhuisopname in de eigen omgeving. Dit onderwerp is vervallen, omdat hiervoor al stappen zijn gezet en voor de verdere uitwerking overleg met de afzonderlijke zorgverzekeraars nodig is. Vanuit de LHV hebben wij verder geen commentaar op de door u voorgestelde interventies die voor deze speciale regeling in aanmerking komen.

Een opmerking terzijde is dat CVZ ruimte geeft aan behandelingen voor een beperkt aantal aandoeningen, zoals vergevorderde melanomen, preventie van peritoneale metastasen van colonkanker, endoscopische versus open dissectomie en vettransplantatie na borstreconstructie vanwege kanker. Gezien deze beperkte groep aandoeningen is een stimulerende rol te overwegen bij grote volksgezondheidsproblemen als de ontwikkeling van dementie, obesitas en diabetes mellitus en andere aandoeningen met een grotere ziektelast, zoals die zijn opgesteld door het RIVM.

Hopende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

Senior beleidsmedewerker