



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Zorginstituut Nederland
Zorg

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. dr. H. Schelleman
T +31 (0)6 468 468 37

2021012045

Datum 20 april 2021
Betreft Voorwaardelijke toelating tot het basispakket
Voortgangsrapportage verslagjaar 2020

Onze referentie

2021012045

Geachte mevrouw van Ark,

Graag bied ik u hierbij de voorwaardelijke toelating voortgangsrapportage verslagjaar 2020 aan.

Op verzoek van de minister van VWS brengt Zorginstituut Nederland jaarlijks een rapport uit over de voortgang van de lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten. Dit rapport bevat de voortgangsrapportage van verslagjaar 2020 betreffende de trajecten die toen gaande waren.

De *COVID-19* pandemie heeft een negatieve invloed gehad op de voortgang van meerdere VT-trajecten. Verschillende trajecten kunnen – naar verwachting met een relatief beperkte verlenging van de duur van het voorwaardelijk toelatingstraject - kwalitatief goede onderzoeksresultaten opleveren. Bij twee trajecten is hier echter twijfel over. Samen met de onderzoeksgroepen en ZonMw wil het Zorginstituut in 2021 gaan exploreren of er alternatieven zijn waardoor het mogelijk wordt om binnen een acceptabele termijn de onderzoeksresultaten in te kunnen dienen.

Verder is door de *COVID-19* pandemie de start van het nevenonderzoek vertraagd bij het VT-traject 'borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie'. Op 1 januari 2021 stonden circa 150 patiënten op de wachtlijst voor deelname aan deze studie. Ik vraag u om bij dit traject financiering beschikbaar te maken voor het afronden van de reconstructiebehandeling bij maximaal 250 patiënten die deelnemen aan de nevenstudie en vóór 1 april 2022 gestart zijn met de behandeling. Zo kunnen naar verwachting alle patiënten die op de wachtlijst staan behandeld worden. Verder zal de onderzoeksgroep eind maart 2022 het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut

en ZonMw inleveren. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of AFT bij deze patiëntengroep voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
20 april 2021

Onze referentie
2021012045



Zorginstituut Nederland

Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Voortgangsrapportage verslagjaar 2020

Datum 13-04-2021
Status Concept

Colofon

Volgnummer	2020028109
Opdrachtgever Contactpersoon	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) mw. dr. H. Schelleman hschelleman@zinl.nl
Afdeling	Sector Zorg
Uitgebracht aan	de minister voor Medische Zorg en Sport

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—7

1	Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket—9
1.1	Achtergrond—9
1.2	Vormgeving: voorwaardelijke toelating tot het basispakket—9
1.2.1	Onderdeel van het basispakket—9
1.2.2	Verplichting verzekerde: deelname aan onderzoek—9
1.3	Verloop van voorwaardelijke toelatingstrajecten—10
2	Totstandkoming voortgangsrapportage—11
3	De voorwaardelijke toelatingstrajecten—13
3.1	Inleiding—13
3.2	Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom (LRS) bij lumbale hernia met PTED—13
3.3	Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV—13
3.3.1	Voortgang hoofdonderzoek (TIL studie) en nevenonderzoek—13
3.3.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—14
3.3.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—14
3.3.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—14
3.4	Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie—15
3.4.1	Voortgang hoofdonderzoek (BREAST trial) en nevenonderzoek—15
3.4.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—15
3.4.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—15
3.4.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—16
3.5	Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie—16
3.5.1	Voortgang hoofdonderzoek (MIND-DC)—16
3.5.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—17
3.5.3	Conclusie m.b.t. de voortgang—17
3.6	Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage—17
3.6.1	Voortgang hoofdonderzoek (No.2-trial) en nevenonderzoek—17
3.6.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—18
3.6.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—18
3.6.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—18
3.7	Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker—18
3.7.1	Voortgang hoofdonderzoek (SUBITO) en nevenonderzoek—19
3.7.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—19
3.7.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—19
3.7.4	Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister—20
3.8	Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als

	synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht—20
3.8.1	Voortgang hoofdonderzoek (PERISCOPE II)—20
3.8.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—21
3.8.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—21
3.8.4	Conclusie m.b.t de voortgang—21
3.9	CardioMEMS arteria pulmonalis monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen—21
3.9.1	Voortgang hoofdonderzoek (monitor HF trial)—22
3.9.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—22
3.9.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—22
3.9.4	Conclusie m.b.t de voortgang—22
3.10	Behandeling met Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem—23
3.10.1	Voortgang hoofdonderzoek (ABC studie)—23
3.10.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—23
3.10.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—23
3.10.4	Conclusie m.b.t de voortgang—23
3.11	Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis met ernstige functionele beperkingen—24
3.11.1	Voortgang hoofdonderzoek (L-EXSPA)—24
3.11.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—24
3.11.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—24
3.11.4	Conclusie m.b.t de voortgang—25
3.12	Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen—25
3.12.1	Voortgang hoofdonderzoek (L-EXTRA)—25
3.12.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—25
3.12.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—26
3.12.4	Conclusie m.b.t de voortgang—26
3.13	Nusinersen (Spinraza®) bij patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) die 9,5 jaar en ouder zijn—26
3.13.1	Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoek—26
3.13.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—26
3.13.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—27
3.13.4	Conclusie m.b.t de voortgang—27
3.14	Hypertherme intraperitoneale chemotherapie toegevoegd aan primaire debulking bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom—27
3.14.1	Voortgang hoofdonderzoek (OVHIPEC-2)—27
3.14.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—28
3.14.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—28
3.14.4	Conclusie m.b.t de voortgang—28

4 Kostenbeslag VT-trajecten 2020—29

5 Reacties van partijen—31

5.1 Reacties van partijen—31

6 Vaststelling rapport—33

7 Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-trajecten—34

Bijlage 2: Reacties van partijen—59

Samenvatting

Op verzoek van VWS brengt het Zorginstituut jaarlijks een rapport uit over de voortgang van de lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten (verder te noemen VT-trajecten) die via de standaardprocedure tot het basispakket zijn toegelaten.^{1,2} Net als bij andere klinische onderzoeken heeft de *COVID-19* pandemie een grote, negatieve invloed gehad op de voortgang van meerdere VT-trajecten. In dit rapport beschrijft het Zorginstituut onder andere de gevolgen van *COVID-19* pandemie op de lopende VT-trajecten.

Samengevat is de voortgang van de 13 VT-trajecten die in 2020 gaande waren als volgt.

In 2020 is één VT-traject afgerond, namelijk: percutane transforaminale endoscopische dissectomie (PTED) bij de behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom (LRS) bij lumbale hernia. Bij dit traject was de conclusie dat PTED bij de behandeling van LRS bij lumbale hernia voldeed aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', waardoor deze behandeling per 1 december 2020 onderdeel blijft van het basispakket. Voorlopig wordt de behandeling alleen vergoed als de operatie is uitgevoerd door een chirurg die heeft deelgenomen aan het VT-traject. Deze overgangssituatie geldt totdat een tripartiet vastgesteld waarborgendocument (met o.a. indicatiecriteria, opleidingscriteria) is opgeleverd. De verwachting is dat partijen dit document vóór 1 juli 2021 opleveren.

Bij de volgende vier VT-trajecten verwacht de onderzoeksgroep, ondanks *COVID-19*, op tijd het eindverslag in te dienen:

- dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie;
- borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie;
- sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage;
- nusinersen (Spinraza®) bij patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) die 9,5 jaar en ouder zijn.

Bij het VT-traject genaamd 'borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie' vraagt het Zorginstituut de minister Voor Medische Zorg en Sport om te overwegen additionele financiering beschikbaar te maken. Deze financiering is bedoeld voor het afronden van de reconstructiebehandeling bij maximaal 250 patiënten die deelnemen aan de nevenstudie en vóór 1 april 2022 gestart zijn met de behandeling. Zo kunnen naar verwachting alle patiënten die nu op de wachtlijst staan behandeld worden. De onderzoeksgroep zal eind maart 2022 het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut en ZonMw inleveren. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of AFT bij deze patiëntengroep voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Bij het traject 'hypertherme intraperitoneale chemotherapie toegevoegd aan primaire debulking bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom' kan de onderzoeksgroep nog niet inschatten of binnen de resterende inclusieperiode alle

¹ De standaardprocedure staat onder andere beschreven in het rapport voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2016 ([Voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2016 | Advies | Zorginstituut Nederland](#)).

² Het VT-traject 'paramedische herstellzorg bij patiënten met ernstige COVID-19' is niet meegenomen in dit rapport, omdat het een andere procedure volgt.

benodigde patiënten geïnccludeerd kunnen worden. Omdat dit traject recent is gestart en al goede vorderingen heeft gemaakt, is er o.i. op dit moment geen reden voor ongerustheid.

Bij de volgende vijf VT-trajecten verloopt de inclusie, met name door de *COVID-19* pandemie, niet zoals gepland en is waarschijnlijk verlenging van de trajecten in de toekomst noodzakelijk om alle benodigde patiënten te kunnen includeren.

- behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV;
- CardioMEMS arteria pulmonalis monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen;
- Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem;
- langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis met ernstige functionele beperkingen;
- langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen.

Deze VT-traject kunnen – waarschijnlijk met een relatief beperkte verlenging – kwalitatief goede onderzoeksresultaten opleveren. Op dit moment kunnen de onderzoeksgroepen echter nog niet goed inschatten met hoeveel maanden hun traject verlengt dient te worden. Daarom zal het Zorginstituut, samen met de onderzoeksgroep en ZonMw, het aantal inclusies nauwlettend in de gaten houden en waarschijnlijk begin 2022 een verzoek indienen voor verlenging van deze trajecten.

Bij de volgende twee VT-trajecten verloopt de inclusie, door meer oorzaken dan alleen de *COVID-19* pandemie, niet zoals gepland. Bij deze trajecten kan het Zorginstituut niet goed inschatten of het aannemelijk is dat – eventueel met een relatief beperkte verlenging van het traject – voldoende onderzoeksgegevens beschikbaar komen voor het beantwoorden van de pakketvraag.

- geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker;
- combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht.

Het aantal inclusies bij deze trajecten loopt, net als in voorgaande jaren, achter op het geplande schema. Samen met de onderzoeksgroepen en ZonMw wil het Zorginstituut in 2021 gaan exploreren of er alternatieven zijn waardoor het mogelijk wordt om binnen een acceptabele termijn het eindverslag bij ZonMw en het Zorginstituut in te dienen. Is dit mogelijk, dan zal het Zorginstituut, indien nodig, begin 2022 bij de minister een verzoek indienen voor verlenging van deze trajecten.

Inleiding

Vanaf 1 januari 2012 heeft VWS de mogelijkheid om potentieel veelbelovende 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 het verzamelen van gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen ten laste van de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating (verder te noemen: VT) is gekoppeld. Per 1 januari 2019 is het instrument VT (grotendeels) vervangen door de Subsidieregeling veelbelovende zorg.

Dit rapport bevat de voortgangsrapportage betreffende de voorwaardelijke toelatingstrajecten (verder te noemen: VT-trajecten) die in 2020 gaande waren en voorwaardelijk tot het basispakket zijn toegelaten via de standaardprocedure.³ Mocht het Zorginstituut bij een traject stagnatie in de voortgang van het onderzoek of relevante ontwikkelingen signaleren die een succesvolle afloop van het VT-traject (kunnen) belemmeren, dan zal het Zorginstituut daarvan melding maken en, zo nodig, daarop toegesneden voorstellen tot besluitvorming doen.

De opbouw van dit rapport is als volgt. In hoofdstuk 1 gaan wij kort in op de achtergrond van VT tot het basispakket en in hoofdstuk 2 bespreken wij hoe de voortgangsrapportage tot stand is gekomen. In hoofdstuk 3 gaan wij per VT-traject in op de voortgang, eventuele bijzonderheden en trekken wij een conclusie over de voortgang van het VT-traject. Indien noodzakelijk, geven wij tevens de minister voor Medische Zorg en Sport een advies over het al dan niet continueren of verlengen van de duur van een VT-traject. In hoofdstuk 4 wordt het kostenbeslag voor kalenderjaar 2020 weergegeven. Hoofdstuk 5 bevat een samenvatting van de reacties van de partijen aan wie wij het conceptrapport ter consultatie hebben voorgelegd en onze reactie hierop. Hoofdstuk 6 betreft de datum van vaststelling en verzending van dit rapport aan de minister voor Medische Zorg en Sport.

³ Het VT-traject 'paramedische herstellzorg bij patiënten met ernstige COVID-19' is niet meegenomen in dit rapport, omdat het een andere procedure volgt.

1 Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket

1.1 Achtergrond

Uitgangspunt van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is dat alleen zorg dat voldoet aan de 'de stand van de wetenschap en praktijk' en doelmatig is uit het basispakket vergoed mag worden. Het Zorginstituut heeft als taak om te verduidelijken, desgewenst, of zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.⁴ Als er geen gegevens zijn, of gegevens van onvoldoende methodologische kwaliteit, moet de conclusie volgen dat de betreffende interventie niet conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' is en dat de interventie daarom niet in het basispakket van de Zvw zit. Het feit dat een interventie niet wordt vergoed kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan nadelig zijn voor patiënten als het gaat om een behandeling die uiteindelijk effectiever blijkt te zijn dan de standaardbehandeling en voor de maatschappij als het gaat om een behandeling die uiteindelijk minstens even effectief blijkt te zijn maar goedkoper is dan de standaardbehandeling. Met name dus als het gaat om potentieel veelbelovende zorg kan het van belang zijn om, door middel van een tijdelijke vergoeding onder voorwaarden, te bevorderen dat het verzamelen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de zorg voortvarend verloopt. Op basis van deze gegevens kan vervolgens een goed onderbouwd oordeel van het Zorginstituut volgen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie bij de betreffende indicatie. Valt de beoordeling van het Zorginstituut over de effectiviteit positief uit dan is de zorg definitief onderdeel van het basispakket; bij een negatieve beoordeling is de zorg niet langer onderdeel van het basispakket.

1.2 Vormgeving: voorwaardelijke toelating tot het basispakket

1.2.1 *Onderdeel van het basispakket*

VWS heeft op 1 januari 2012 het instrument van VT tot het basispakket geïntroduceerd. Hierbij wordt de interventie waar het om gaat tijdelijk als te verzekeren prestatie opgenomen in het basispakket en hebben verzekerden gedurende de periode van VT aanspraak op (vergoeding van) de interventie op grond van hun zorgverzekering. Per 1 januari 2019 is het instrument VT (grotendeels) vervangen door de Subsidieregeling veelbelovende zorg. Alle lopende en nog te starten⁵ VT-trajecten zullen volgens het kader van VT worden afgerond. Voor al deze trajecten heeft VWS middelen gereserveerd.

1.2.2 *Verplichting verzekerde: deelname aan onderzoek*

Heeft de minister voor Medische Zorg en Sport besloten tot VT voor een bepaalde interventie, dan krijgt de verzekerde aanspraak op deze interventie. De verzekerde moet dan wel aan bepaalde voorwaarden voldoen. Het komt erop neer dat de verzekerde deel moet nemen aan onderzoek om voor vergoeding van de zorg in aanmerking te komen.⁶ Dit onderzoek bestaat in ieder geval uit een methodologisch

⁴ De werkwijze van het Zorginstituut bij het beoordelen of zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' staat beschreven in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', februari 2015. Te downloaden via: www.zorginstituutnederland.nl.

⁵ Blaaspoelvlloeistoffen bij patiënten blaaspijnsyndroom met Hunnerse laesies is een kandidaat voor VT.

⁶ In de regelgeving (artikel 2.2, lid 2, Regeling zorgverzekering) is de voorwaarde dat men alleen aanspraak op (vergoeding van) de voorwaardelijk toegelaten zorg heeft, voor zover men deel neemt aan onderzoek als volgt geformuleerd. "Als onderzoek naar zorg wordt aangemerkt:

a. hoofdonderzoek naar de effectiviteit van de zorg dat door ZonMw wordt gefinancierd, en

hoogwaardige studie waarmee de (kosten)effectiviteit van de interventie ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling kan worden aangetoond, het hoofdonderzoek. Daarnaast kan een nevenonderzoek worden opgezet.⁷ In de praktijk bestaat het hoofdonderzoek meestal uit een gerandomiseerd gecontroleerde trial en het nevenonderzoek uit een niet-vergelijkende studie. Het nevenonderzoek wordt over het algemeen pas gestart als het hoofdonderzoek vol zit. In die periode is de VT namelijk nog van kracht en bestaat er dus aanspraak op de zorg. In het nevenonderzoek kunnen aanvullende gegevens worden verzameld over bijvoorbeeld complicaties of toepassing in de dagelijkse praktijk.

1.3

Verloop van voorwaardelijke toelatingstrajecten

Gedurende het VT-traject zijn de onderzoekers verplicht om twee keer per jaar een bijeenkomst voor een klankbordgroep te organiseren, waaraan de convenantspartijen⁸ deelnemen. Tevens kunnen aan deze bijeenkomst vertegenwoordigers van de zorgverzekeraars (ZN), het Zorginstituut en ZonMw deelnemen. Tijdens de bijeenkomst wordt de voortgang van het onderzoek/de onderzoeken gepresenteerd en worden alle bijzonderheden (incl. nieuwe publicaties van de resultaten van (inter)nationale onderzoeken) die zich voordoen besproken. Daarnaast wordt verwacht dat de onderzoeksgroep jaarlijks de kosten en volume(s) van de voorwaardelijk toegelaten zorg aanlevert.

Uiterlijk zes maanden voor het einde van de VT worden de resultaten van het hoofdonderzoek aan het Zorginstituut gerapporteerd. Op basis hiervan en een systematische review van de dan actuele medisch-wetenschappelijke literatuur over het onderwerp, vormt het Zorginstituut zich een oordeel over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.⁹ Een positief standpunt houdt in dat vergoeding van de zorg kan worden gecontinueerd zonder de voorwaarde van deelname aan onderzoek. Een negatief standpunt houdt in dat de vergoeding vanuit de basisverzekering wordt beëindigd. Het maken van duidelijke afspraken vooraf in het convenant moet er o.a. voor zorgen dat ook een negatief standpunt op draagvlak kan rekenen bij alle partijen.

b. aanvullend landelijk observationeel onderzoek naar de zorg dat in samenwerking met het hoofdonderzoek wordt opgezet en verricht indien:

1°. de verzekerde, behoudens de zorginhoudelijke criteria, niet voldoet aan de criteria voor deelname aan het hoofdonderzoek,

2°. de verzekerde niet heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek en de inclusie voor dat hoofdonderzoek is beëindigd, of

3°. de verzekerde heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek zonder de zorg te hebben ontvangen en de deelname aan het hoofdonderzoek voor die verzekerde is voltooid.

⁷ Het opzetten van een nevenonderzoek is niet altijd mogelijk. Dit kan alleen als het aanbieden van de zorg buiten vergelijkend onderzoek om medisch verantwoord is. Onderzoekers/zorgaanbieders en het Zorginstituut beoordelen dit samen en het Zorginstituut betreft de uitkomst daarvan bij de advisering aan de minister voor Medische Zorg en Sport.

⁸ Als de minister heeft besloten dat de betreffende interventie een potentiële kandidaat is, wordt vervolgens aan de relevante partijen verzocht om voorafgaand aan de VT afspraken te maken met elkaar over een succesvol verloop van het traject. Deze afspraken worden vastgelegd in een convenant.

⁹ De resultaten van het nevenonderzoek (indien aan de orde) zijn niet van doorslaggevend belang voor het standpunt en zullen in de regel later ter beschikking komen.

2 Totstandkoming voortgangsrapportage

De voortgangsrapportage betreft de VT-trajecten die in 2020 gaande waren. Het gaat om 13 interventies, te weten:

- 1 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische dissectomie;
- 2 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV;
- 3 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie;
- 4 Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie;
- 5 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage;
- 6 Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker;
- 7 Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht;
- 8 CardioMEMS arteria pulmonalis monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen;
- 9 Behandeling met Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem;
- 10 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis met ernstige functionele beperkingen;
- 11 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen;
- 12 Nusinersen (Spinraza®) bij patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) die 9,5 jaar en ouder zijn;
- 13 Hypertherme intraperitoneale chemotherapie toegevoegd aan primaire debulking bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom.

Voor dit rapport heeft het Zorginstituut gebruik gemaakt van de – van iedere onderzoeksgroep ontvangen – verslagen van de klankbordbijeenkomsten en recente updates. Daarnaast hebben wij aan de onderzoeksgroep gevraagd om tekst aan te leveren voor de paragrafen ‘ontwikkelingen in de internationale literatuur’ en ‘commentaar van de onderzoeksgroep’.

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

- beschrijving van interventie en indicatie, periode van VT en achtergrondinformatie;
- informatie over de voortgang van het hoofdonderzoek en eventueel nevenonderzoek;
- ontwikkelingen in de internationale literatuur;
- commentaar van de onderzoeksgroep;
- conclusie en, indien van toepassing, advies aan de minister.

Verder heeft het Zorginstituut in bijlage 1 meer informatie over de aandoening en het hoofd- en nevenonderzoek opgenomen. De concepttekst van de voortgangsrapportage hebben wij ter consultatie voorgelegd aan relevante partijen in de zorg. De ontvangen reacties hebben wij opgenomen in bijlage 2 van het

rapport. De Raad van Bestuur van het Zorginstituut heeft de voortgangsrapportage vastgesteld en uitgebracht aan de minister voor Medische Zorg en Sport.

3 De voorwaardelijke toelatingstrajecten

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de voortgang van de 13 VT-trajecten die in 2020 gaande waren.

Eén VT-traject, te weten de behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie (PTED) is inmiddels afgerond. Wij beperken ons daarom bij dit onderwerp tot een korte beschrijving van de eindbeoordeling en afwikkeling van het traject.

3.2 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom (LRS) bij lumbale hernia met PTED

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft PTED van 1 januari 2016 tot 1 december 2020 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van LRS ten gevolge van lumbale hernia. Tijdens de periode van VT is in Nederland een gerandomiseerd onderzoek (genaamd PTED-studie) uitgevoerd naar de (kosten)effectiviteit van PTED bij de behandeling van LRS. Het Zorginstituut heeft op basis van de beschikbare onderzoeksresultaten geconcludeerd dat de behandeling bij de betreffende aandoening voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Consequentie van het positieve standpunt is dat PTED bij patiënten met LRS ten gevolge van lumbale hernia per 1 december 2020 onderdeel blijft van het basispakket. Gedurende het traject is door de betrokken beroepsgroepen erkend dat afspraken tussen veldpartijen nodig zijn om de (kosten)effectiviteit te waarborgen. Deze afspraken moeten nog gemaakt en vastgelegd worden in een waarborgendocument. Vanuit hun rol en expertise zijn de beroepsgroepen van neurochirurgen en orthopedisch chirurgen hiervoor verantwoordelijk. Het Zorginstituut stimuleert en monitort dit proces vanuit zijn rol en verantwoordelijkheid. Een samenvatting van de beoordeling door het Zorginstituut is terug te vinden op de webpagina genaamd 'standpunt PTED bij lage rughernia en uitstralende beenpijn' van 30 november 2020.¹⁰

3.3 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV

De behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) is vanaf 1 juli 2015 tot 1 juli 2022 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met inoperabel melanoom stadium IIIC of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom. Voor de behandeling zijn verschillende geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar (o.a. ipilimumab [2011], nivolumab [2015], pembrolizumab [2015] en nivolumab+ipilimumab [2016]). De kans op een respons van deze behandelingen varieert van 10-20% voor ipilimumab tot ongeveer 30-40% voor zowel nivolumab als pembrolizumab en 50-60% voor de combinatie nivolumab+ipilimumab. Er komen jaarlijks circa 50 patiënten in Nederland in aanmerking voor de behandeling met TIL.

3.3.1 Voortgang hoofdonderzoek (TIL studie) en nevenonderzoek

In een internationaal, gerandomiseerd onderzoek (TIL studie) wordt de effectiviteit van de behandeling met TIL vergeleken met die van het geneesmiddel ipilimumab bij volwassen patiënten met inoperabel melanoom stadium IIIC of gemetastaseerd

¹⁰ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2020/11/30/standpunt-pted-bij-lage-rughernia-en-uitstralende-beenpijn>

melanoom. Op 31 december 2020 bedroeg het totaal aantal gerandomiseerde patiënten 137¹¹ van de benodigde 168 patiënten. Het benodigde aantal patiënten is niet gehaald binnen de geplande einddatum van de inclusieperiode (31 december 2020). De onderzoeksgroep heeft aangegeven dat zij verwachten binnen 6 tot 9 maanden de overige patiënten te kunnen includeren. De belangrijkste oorzaken voor de vertraagde inclusie in 2020 zijn:

- de *COVID-19* pandemie. Hierdoor konden in Denemarken en Nederland minder patiënten geïnccludeerd worden;
- het is niet gelukt om een extra centrum in het buitenland te openen (zie paragraaf 3.3.3).

De onderzoeksgroep verwacht de resultaten van het onderzoek binnen een onderzoeksperiode van circa 7 jaar bij ZonMw en het Zorginstituut te kunnen inleveren. Dit is mogelijk door de analyseperiode met enige tijd te verkorten.

De onderzoeksgroep is nog niet gestart met het nevenonderzoek, omdat het hoofdonderzoek nog loopt.

3.3.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Iovance Biotherapeutics is ook bezig met de ontwikkeling van TIL. Het bedrijf heeft van de FDA een 'fast-track designation' gekregen voor TIL behandeling bij stadium IV melanoom, mede n.a.v. de resultaten van een één-armige fase II studie. Aan deze studie namen 66 patiënten met gemetastaseerd melanoom deel die allen anti-PD-1 refractair waren en waarvan 80% ook niet (voldoende) gereageerd had op ipilimumab. De behandeling met TIL gaf een overall response rate van 36% (Sarnaik et al. Gepresenteerd tijdens de ASCO Virtual Annual Meeting 2020). Verder heeft de onderzoeksgroep in 2020 zijn eigen data van de NKI fase I/II studie gepubliceerd. De TIL behandeling bleek veilig en had een overall response rate van 50% (van den Berg et al.). Ook heeft de NKI onderzoeksgroep een scenarioanalyse gepubliceerd over factoren die de implementatie van de behandeling zouden kunnen beïnvloeden (Lindenberg et al.).

3.3.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

Vanwege de *COVID-19* pandemie was de onderzoeksgroep in 2020 helaas genoodzaakt de studie voor enige tijd stop te zetten en konden er in deze periode geen nieuwe Nederlandse patiënten geïnccludeerd worden. Ook in Denemarken is de inclusie meerdere maanden stop gezet. Daarnaast heeft de onderzoeksgroep veel werk verzet om de studie in het DKFZ in Heidelberg te openen. Eind december 2020 kregen de ziekenhuizen het teleurstellende nieuws dat het Paul Ehrlich Instituut (de Duitse regulatoire autoriteit voor behandeling met celtherapie) deelname van DKFZ aan de TIL studie niet heeft goedgekeurd. Dit betekent dat de studie met de huidige twee centra zal moeten worden afgerond. Gebaseerd op de inclusiesnelheid van de afgelopen 1-2 jaren, denkt de onderzoeksgroep binnen een half/driekwart jaar het resterende aantal patiënten te kunnen includeren.

3.3.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

Het aantal geplande inclusie is niet bereikt in het hoofdonderzoek binnen de geplande inclusieperiode. De belangrijkste oorzaken hiervoor zijn de vertraagde inclusie in Denemarken en Nederland door de *COVID-19* pandemie én het niet succesvolle traject om nieuwe centra deel te laten nemen aan de TIL studie. Mede vanwege de grote inspanningen van de onderzoeksgroep in de afgelopen jaren, wil het Zorginstituut de onderzoeksgroep de kans geven om binnen circa 6 maanden de benodigde patiënten in het hoofdonderzoek te includeren. Daarnaast gaat het Zorginstituut samen met de onderzoeksgroep en ZonMw kijken naar alternatieven

¹¹ In totaal zijn 107 van de 137 patiënten in Nederland geïnccludeerd.

waardoor het toch mogelijk wordt om het eindverslag rond 1 januari 2022 bij ZonMw en het Zorginstituut in te dienen. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan een additionele survivalanalyse op de primaire uitkomstmaat (progressievrije overleving). Na ontvangst van een aangepast analyseplan, zal het Zorginstituut in gesprek gaan met partijen over eventuele vervolgstappen.

3.4 **Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie**

De behandeling met autologe vettransplantatie (AFT) is vanaf 1 oktober 2015 tot 1 oktober 2022 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor het uitvoeren van een borstreconstructie na een borstverwijderingsoperatie ter behandeling of preventie van borstkanker. AFT betreft een nieuwe borstreconstructietechniek waarbij gebruik wordt gemaakt van eigen vetcellen als transplantaat in de borst. Jaarlijks krijgen circa 2.000 vrouwen een borstreconstructie na borstampuatie.

3.4.1 *Voortgang hoofdonderzoek (BREAST trial) en nevenonderzoek*

In een gerandomiseerd onderzoek (BREAST trial) wordt de effectiviteit van AFT¹² vergeleken met de standaardbehandeling (borstimplantaten) bij patiënten die een borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan ter behandeling of ter preventie van borstkanker. De inclusie is op 30 september 2019 gestopt. Op dat moment waren 186 van de benodigde 196 patiënten geïncludeerd in het onderzoek. Tien patiënten hebben afgezien van de behandeling na randomisatie tot de prothese-arm. Op basis van de resultaten van een interim-analyse verwacht de onderzoeksgroep dat de resultaten significant zijn ten voordelen van de AFT groep. De behandelperiode van de laatst geïncludeerde patiënt loopt nog. Naar verwachting kan de follow-up periode eind juli 2021 afgerond worden.

Op 31 december 2020 namen 17 patiënten deel aan het nevenonderzoek. De start van het nevenonderzoek is in 2020 vertraagd door het afschalen van de reguliere zorg en het tijdelijk staken van (klinisch) wetenschappelijk onderzoek door de COVID-19 pandemie. Aan dit onderzoek kunnen maximaal 350 patiënten deelnemen.

3.4.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Er zijn geen studies in 2020 gepubliceerd over de (kosten)effectiviteit van AFT t.o.v. de standaardbehandeling bij patiënten die een borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan ter behandeling of ter preventie van borstkanker. Vooralsnog is de BREAST trial de eerste prospectieve gerandomiseerde studie in de wereld die de (kosten)effectiviteit van AFT vergelijkt met (silicone)prothese reconstructie.

3.4.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De COVID-19 crisis heeft grote invloed gehad op de start en uitvoering van de nevenstudie. Op 1 januari stonden circa 150 patiënten op de wachtlijst voor deelname aan deze studie. De onderzoeksgroep verwacht dat een deel van deze vrouwen niet voor 1 oktober 2021 kan starten met de behandeling, omdat deze zorg tijdelijk is stopgezet door de COVID-19 pandemie. Daarnaast vinden de meeste ziekenhuizen het financiële risico te groot om patiënten nog te includeren na 1 oktober 2021, ook al staan er patiënten op de wachtlijst. Redenen hiervoor zijn 1) 2) een volledige reconstructie gemiddeld 12 maanden duurt en 2) in het convenant is vastgelegd dat, indien de reconstructie nog niet volledig is én AFT niet is opgenomen in het basispakket, het ziekenhuis de overige AFT sessies zelf moet betalen. De onderzoeksgroep verzoekt VWS daarom financiering beschikbaar te stellen voor het afronden van de behandeling voor patiënten die voor 1 oktober 2022 geïncludeerd zijn, ook als de behandeling niet voldoet aan 'de stand van de

¹² In het onderzoek kan met AFT alleen cupmaat A tot C worden gereconstrueerd.

wetenschap en praktijk’.

3.4.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

De inclusieperiode van het hoofdonderzoek is gestopt. Vóór 1 april 2022 zal de onderzoeksgroep het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut en ZonMw inleveren. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of AFT bij deze patiëntengroep voldoet aan de ‘stand van de wetenschap en praktijk’. Relevant is nog om op te merken dat een eventueel positief standpunt mogelijk gepaard zal gaan met een aantal waarborgen. Dit zou bijvoorbeeld kunnen bestaan uit een monitoringsplicht van het gemiddeld aantal AFT-sessies per patiënt. Verder verzoekt de onderzoeksgroep de minister om bij dit VT-traject te overwegen de periode van financiering te verlengen als blijkt dat autologe vettransplantatie niet voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Het Zorginstituut adviseert de minister om financiering beschikbaar te stellen voor het afronden van de behandeling bij patiënten die vóór 1 april 2022 zijn gestart met de behandeling, mits het maximum aantal studiedeelnemers van 250 niet is bereikt. Dit betekent een “verlenging” van vergoeding met maximaal 12 maanden na innemen standpunt. Het Zorginstituut adviseert dit, omdat: 1) de COVID-19 pandemie de start van het nevenonderzoek heeft vertraagd; 2) de interim-resultaten positief waren waardoor de kans dat de behandeling niet voldoet aan de ‘stand van de wetenschap en praktijk’ kleiner is geworden; 3) in de afgelopen jaren borstimplantaten negatief in het nieuws zijn geweest; 4) het een behandeling betreft waarbij het gemiddeld een jaar duurt voordat de reconstructie is afgerond; 5) de deelnemende ziekenhuizen niet kapitaalkrchtig zijn; en 6) het maximale budget voor de nevenstudie niet overschreden wordt. Met deze financiering kunnen naar verwachting de patiënten die nu op de wachtlijst staan behandeld worden gedurende het voorwaardelijk toelatingstraject.

3.5 **Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie**

Met ingang van 1 april 2016 tot 1 augustus 2022 is dendritische cel vaccinaties voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met melanoom stadium IIIB en IIIC na een complete resectie. Ondanks dat de huidige behandeling¹³ in opzet curatief is, is de kans groot (~50%) dat de kanker terugkomt met metastasen op afstand. Sinds juni 2018 is nivolumab door de EMA geregistreerd voor deze indicatie. Daarnaast is de combinatiebehandeling van adjuvante dabrafenib en trametinib geregistreerd voor de behandeling van BRAF-V600E of BRAF-V600K-gemuteerde stadium III melanoom. In Nederland worden per jaar 300 tot 350 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met een melanoom stadium IIIB en IIIC.

3.5.1 *Voortgang hoofdonderzoek (MIND-DC)*

In een gerandomiseerd onderzoek (MIND-DC) wordt de effectiviteit van dendritische cel vaccinaties vergeleken met een placebo bij patiënten met stadium IIIB en stadium IIIC melanoom na een complete resectie. Op 1 januari 2019 is de inclusie van dit placebogecontroleerde onderzoek gestopt vanwege de komst van een nieuwe behandeling (nivolumab). Op dat moment waren 151 patiënten geïncludeerd in het onderzoek. In januari 2020 bereikten 102 patiënten het primaire eindpunt (al dan niet een recidief van de ziekte binnen 2 jaar na randomisatie). In de interim-analyse met deze 102 patiënten werd 2 jaar na de randomisatie geen statistisch significant verschil tussen dendritische cel vaccinaties en een behandeling met placebo gevonden in het percentage patiënten zonder een recidief ($p = 0,67$). De

¹³ De huidige behandeling is resectie.

onderzoeksgroep zal de eindrapportage met daarin de resultaten van alle patiënten uiterlijk op 31 maart 2021 bij het Zorginstituut en ZonMw indienen.

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht. De redenen hiervoor zijn dat er inmiddels alternatieve behandelopties zijn voor deze patiëntengroep en de resultaten van de interim-analyse minder positief waren dan verwacht.

3.5.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Er zijn geen publicaties verschenen over de (kosten)effectiviteit van nDC bij patiënten met melanoom stadium IIIB en IIIC.

3.5.3 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

Op basis van de interim-resultaten lijkt de behandeling niet effectief. Daarom is geen nevenstudie gestart. Vóór 1 april 2021 zal de onderzoeksgroep het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut en ZonMw inleveren. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of dendritische cel vaccinaties bij deze patiëntengroep voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en of de behandeling doelmatig is.

3.6 **Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage**

Met ingang van 1 oktober 2016 tot 1 januari 2022 is sacrale neuromodulatie (SNS) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage. Voor kinderen en volwassenen met ernstige therapieresistente functionele obstipatie is een zeer ingrijpende operatie op dit moment de enige behandeloptie. SNS is een alternatieve behandeling en zou in de stepped care behandeling vóór chirurgie aan de orde zijn.

In 2016 schatte de onderzoeksgroep in dat elk jaar circa 25 patiënten met functionele obstipatie therapieresistent worden.

3.6.1 *Voortgang hoofdonderzoek (No.2-trial) en nevenonderzoek*

In een gerandomiseerd onderzoek (No.2-trial) wordt de effectiviteit van SNS toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling vergeleken met alleen de gebruikelijke behandeling bij patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage. Volgens planning waren er op 30 juni 2020 67 van de benodigde 67¹⁴ patiënten geïncludeerd in het hoofdonderzoek. Tijdens de looptijd van dit onderzoek is de CE-markering van SNS voor de indicatie functionele obstipatie komen te vervallen. In overleg met alle relevante partijen (incl. METC en IGJ) is destijds besloten dat het onderzoek gecontinueerd kon worden. Op 17 december 2020 waren 25 patiënten geïncludeerd in het nevenonderzoek. Op deze datum heeft de onderzoeksgroep de inclusie, in overleg met Medtronic en het Zorginstituut, stopgezet voor nieuwe patiënten. Patiënten kunnen nu alleen deelnemen aan het nevenonderzoek als ze hebben deelgenomen aan het hoofdonderzoek of vóór 17 december 2020 hun 'informed consent' hebben getekend. De reden voor het eerder stopzetten van de inclusie is dat Medtronic recent heeft aangegeven dat zij de resultaten van één - door een academische partij opgezet en uitgevoerd - onderzoek niet voldoende vinden voor het indienen van een verzoek voor de uitbreiding van de CE-markering. Dit besluit is mede gebaseerd op het feit dat uit de resultaten van een - door Medtronic gefinancierde - RCT bleek dat de behandeling met SNS bij patiënten met obstipatie niet effectief was. Met als gevolg dat er in de nabije toekomst geen CE-markering zal zijn voor de behandeling

¹⁴ Dit aantal is in 2019 verhoogd van 64 naar 67 vanwege het compenseren van 3 drop-outs.

van patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage.

3.6.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

In 2020 zijn geen studieresultaten gepubliceerd van gerandomiseerd onderzoek over de (kosten)effectiviteit van SNS bij patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage. Wel zijn er in 2020 twee reviews gepubliceerd bij patiënten met obstipatie (Tan et al. en Southwell et al) en twee retrospectieve, niet-vergelijkende studies bij patiënten met functionele obstipatie met of zonder vertraagde darmassage (Vriesman et al. en Hidaka et al). Deze literatuur benadrukt opnieuw het belang van (lange termijn) prospectieve studies van goede methodologische kwaliteit om de effectiviteit van SNS vast te stellen bij een specifieke subgroep van patiënten met obstipatie, namelijk patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage.

3.6.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoeksgroep verwacht dat er aan het einde van het VT-traject geen CE-markering is voor de onderzochte patiëntenpopulatie. Zonder CE-markering mag een medisch hulpmiddel niet aangeboden worden op de Europese markt. Daarom vinden in de aankomende maanden gesprekken plaats met Medtronic over:

- de continuering (van de vergoeding) van de zorg bij patiënten die tijdens het VT-traject succesvol zijn behandeld met SNS. In het convenant staat dat Medtronic de materialen levenslang kosteloos zal leveren voor deze groep patiënten, indien SNS niet wordt opgenomen in het basispakket;
- de mogelijkheid om eventueel vervolgonderzoek op te zetten als de onderzoeksresultaten van het hoofdonderzoek positief zijn.

Daarnaast wordt er ook met de IGJ gesproken om te kijken naar de mogelijkheden van de continuering van de zorg bij het ontbreken van een CE-markering voor patiënten die hebben deelgenomen aan het onderzoek in het kader van de VT. Verder heeft de COVID-19 pandemie de behandeling met SNS vertraagd. Hierdoor kan de 12 maanden follow-up data van vier patiënten in het hoofdonderzoek en drie patiënten in nevenonderzoek niet worden meegenomen in de analyses voor het eindverslag.

3.6.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

Het benodigde aantal inclusies in het hoofdonderzoek is bereikt. Vóór 1 juli 2021 zal de onderzoeksgroep het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut inleveren. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of de betreffende behandeling bij deze patiëntengroep voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Relevant is nog om op te merken dat een eventueel positief standpunt mogelijk gepaard zal gaan met een aantal waarborgen van de beroepsgroep. Verder neemt het Zorginstituut deel aan de gesprekken tussen de onderzoeksgroep en Medtronic en monitort het Zorginstituut zo de vorderingen m.b.t. de toekomstige financiering van de zorg bij patiënten die al behandeld zijn tijdens het hoofd- of nevenonderzoek en de eventuele mogelijkheden voor vervolgonderzoek.

3.7 **Geïntensiverde, alkyliserende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker**

Met ingang van 1 januari 2017 tot 1 januari 2023 is geïntensiverde, alkyliserende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met

65 jaar met BRCA1-like stadium III borstkanker. BRCA1-like borstkanker is een zeer agressieve vorm van borstkanker die vooral voorkomt bij relatief jonge vrouwen. De onderzoeksgroep verwachtte in 2016 dat jaarlijks circa 90 tot 120 patiënten in aanmerking zouden komen voor deze behandeling.

3.7.1 *Voortgang hoofdonderzoek (SUBITO) en nevenonderzoek*

In een internationaal¹⁵, gerandomiseerd onderzoek (SUBITO) wordt de effectiviteit van (neo-adjuvante) geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie vergeleken met die van de standaardbehandeling¹⁶ bij volwassen patiënten (18-65 jaar) met BRCA1-like stadium III borstkanker. Op 31 december 2020 bedroeg het aantal inclusies 91 van de benodigde 174 patiënten. Het benodigde aantal patiënten is dus niet gehaald binnen de geplande inclusieperiode. In Nederland zijn 91 van de benodigde 108¹⁷ patiënten geïncludeerd. De belangrijkste oorzaken voor het achterblijven van de patiëntinclusie zijn:

- de vertraagde opstart van de studie in Frankrijk, omdat de METC indiening daar strandde vanwege problemen met de Franse ethische commissie. De METC-goedkeuring is verkregen op 25 november 2020. In Frankrijk is men gestart op 18 december 2020 met het includeren van patiënten;
- het stoppen van de deelname van de Duitse centra vanwege ontoereikende vergoeding van de behandeling. KWF heeft in 2018 het voorstel van de onderzoeksgroep goedgekeurd om de inclusie van de Duitse patiënten (n=24) te laten vervallen en het vrijgekomen budget in te zetten voor de inclusie van 20 extra patiënten uit Nederlandse centra.

De onderzoeksgroep heeft aangegeven dat zij verwachten binnen 18 maanden de overige patiënten te kunnen includeren. Dit zou betekenen dat het VT-traject circa 8,5 jaar zal duren.

Op 31 december 2020 nam één patiënt deel aan het nevenonderzoek. In deze observationele studie-arm kunnen – zolang het hoofdonderzoek loopt – alleen patiënten deelnemen die in aanmerking komen voor adjuvante therapie.

3.7.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Er zijn geen publicaties verschenen over de (kosten)effectiviteit van geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie bij BRCA1-like stadium III borstkanker.

3.7.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

Ten tijde van de eerste *COVID-19* golf zijn alle centra gemiddeld drie maanden gestopt met het includeren van patiënten. Tijdens deze periode zijn ten minste 10 patiënten die in aanmerking kwamen voor de behandeling niet geïncludeerd. Naast de sluiting van drie maanden, is er ook minder gescreend door het afschalen van experimentele oncologische zorg. Hierdoor zal het aantal gemiste patiënten in Nederland waarschijnlijk richting de 15 gaan. Daarnaast heeft de *COVID-19* pandemie ook negatieve invloed gehad op het opstarten van de studie in Frankrijk. In totaal heeft dit geleid tot een vertraging van circa 6 maanden (o.a. door vertraging met de indiening en het uitvallen van een METC vergadering). Het is heel realistisch dat de impact nog zal toenemen, gezien de huidige stand van zaken omtrent de *COVID-19* ontwikkelingen in Frankrijk.

¹⁵ Aan het onderzoek nemen Nederlandse en Franse behandelcentra deel.

¹⁶ Aan de standaardbehandeling (doxorubicine + cyclofosfamide + carboplatine + paclitaxel) is olaparib toegevoegd. Er bestaat namelijk een redelijke kans (op basis van de huidige gegevens) dat gedurende het VT-traject de standaardbehandeling wijzigt in: huidige gebruikelijke behandeling + olaparib.

¹⁷ Dit aantal is verhoogd. Het oorspronkelijke aantal was 87.

3.7.4

Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister

De inclusie van de SUBITO studie loopt, net als voorgaande jaren, achter op het geplande schema. De belangrijkste oorzaak hiervan is de vertraagde opstart van de Franse centra, mede door *COVID-19* pandemie en het stranden van de eerste METC indiening. Alle benodigde patiënten hadden vóór 1 januari 2021 geïnccludeerd moeten zijn om dit traject binnen zeven jaar af te ronden. Dit is, o.a. door de *COVID-19* pandemie, niet gelukt. Mede vanwege de grote inspanningen van de onderzoeksgroep in de afgelopen jaren, wil het Zorginstituut de onderzoeksgroep de kans bieden om in 2021 de benodigde patiënten in het hoofdonderzoek te includeren. Daarnaast gaat het Zorginstituut samen met de onderzoeksgroep en ZonMw kijken naar alternatieven waardoor het mogelijk wordt om het eindverslag rond 1 januari 2024 bij ZonMw en het Zorginstituut in te dienen. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het inkorten van de minimale follow-up periode en/of een analyse op een surrogaat-uitkomstmaat (bv. recidiefrije overleving). Na ontvangst van een aangepast analyseplan, zal het Zorginstituut in gesprek gaan met partijen over eventuele vervolgstappen.

3.8

Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht

Met ingang van 1 oktober 2017 tot 1 oktober 2022 is de combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie, gastrectomie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met zowel maagkanker als synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. Bij patiënten die alleen behandeld worden met palliatieve systemische chemotherapie (de huidige standaard behandeling in Nederland voor patiënten met een peritoneaal gemetastaseerd maagcarcinoom) wordt de mediane overleving ingeschat op circa 10 maanden¹⁸. De onderzoeksgroep verwachtte in 2016 dat jaarlijks circa 80 patiënten in aanmerking zouden komen voor deze behandeling.

3.8.1

Voortgang hoofdonderzoek (PERISCOPE II)

In een gerandomiseerd onderzoek (PERISCOPE II) wordt de effectiviteit van de combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en HIPEC vergeleken met die van de huidige standaardbehandeling (palliatieve systemische chemotherapie) bij patiënten met maagkanker en synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. Op 31 december 2020 bedroeg het aantal inclusies 48 van de benodigde 106 patiënten. Het benodigde aantal patiënten is niet gehaald binnen de geplande inclusieperiode (eind september 2020). De belangrijkste oorzaken voor het achterblijven van de patiëntinclusie zijn:

- de vertraagde opstart van de centra in Nederland, waardoor in 2018 nog niet alle centra deelnamen aan het onderzoek;
- het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling lijkt lager dan verwacht. De onderzoeksgroep verwacht dat nu maar 40-50 patiënten per jaar in aanmerking komen voor de behandeling. De onderzoeksgroep is daarom aan het zoeken naar geschikte ziekenhuizen in het buitenland om deel te nemen aan de PERISCOPE II studie;
- In 2020 was de *COVID-19* pandemie de belangrijkste reden voor de vertraagde inclusie. Ten tijde van de eerste golf is de inclusie in alle deelnemende centra tussen maart-juli on-hold gezet en tijdens de tweede golf tijdelijk gestopt in het UMCG. Daarbij zijn er minder verwijzingen geweest doordat de zorg in alle ziekenhuizen is afgeschaald.

¹⁸ Dit was 3-4 maanden. De nieuwe gegevens zijn gebaseerd op gegevens van het IKNL die binnenkort gepubliceerd zullen worden (Koemans et al.; Gastric Cancer).

N.a.v. nieuwe gegevens over de verwachte mediane overlevingsduur bij patiënten in de controle-arm¹ én in de interventie-arm (zie paragraaf 3.8.2) zal de onderzoeksgroep eind 2021 een verzoek indienen bij ZonMw en het Zorginstituut om het aantal inclusies uit te breiden naar 182 patiënten. De onderzoeksgroep heeft aangegeven dat zij verwachten binnen 24-30 maanden alle benodigde patiënten te kunnen includeren als de initiatie van de nieuwe deelnemende centra niet gehinderd wordt door het voortduren van de COVID-19 pandemie. Als het lukt om binnen 30 maanden alle patiënten te includeren, dan zou dit betekenen dat het VT-traject binnen 8 jaar afgerond kan worden.

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht. De reden hiervoor is dat HIPEC een potentieel toxische therapie is met nog onbewezen effectiviteit.

3.8.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

In 2020 zijn de data gepubliceerd van een grote landelijke cohort studie in Duitsland over de uitkomsten van de combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en HIPEC bij patiënten met maagkanker en buikvliesuitzaaiingen (Rau et al.). In de subgroep analyse van patiënten met beperkte ziekte (Peritoneal Cancer Index <7¹⁹) was de mediane algehele overleving 18 maanden. Verder zijn geen onderzoeken gepubliceerd met een vergelijkbare studie opzet als die van de PERISCOPE II studie.

3.8.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De COVID-19 pandemie heeft in 2020 het aantal inclusies in de PERISCOPE II studie drastisch beïnvloed, namelijk van 20 inclusies in 2019 naar 11 inclusies in 2020. Ook moest in 2020 de initiatiebijeenkomst in het 5^{de} PERISCOPE centrum (UMCU) uitgesteld worden tot na de zomer. Gezien het uitblijven van de verwachte inclusie in Nederland is medio 2020 besloten om buitenlandse centra te vragen deel te nemen aan de PERISCOPE II studie. In september 2020 zijn daartoe de eerste contacten gelegd (o.a. in Polen, Portugal en Italië). De gesprekken worden ernstig bemoeilijkt door de (crisis)situatie in de ziekenhuizen als gevolg van COVID-19. Op dit moment is er één toezegging vanuit het buitenland (Lublin in Polen) om deel te nemen aan de PERISCOPE II studie. Daarnaast hebben vier andere buitenlandse ziekenhuizen de intentie uitgesproken om deel te nemen, onder voorbehoud van onvoorziene omstandigheden in de loop van 2021.

3.8.4 *Conclusie m.b.t de voortgang*

De inclusie van de PERISCOPE II studie loopt, net als voorgaande twee jaren, achter op het geplande schema. De belangrijkste oorzaak hiervoor is dat er in Nederland minder patiënten zijn dan verwacht. Het aansluiten van buitenlandse centra is daarom cruciaal. Mede door de grote inspanningen van de onderzoeksgroep om buitenlandse centra aan te laten sluiten, wil het Zorginstituut de onderzoeksgroep de kans bieden om in 2021 aan te tonen dat het includeren van 182 patiënten haalbaar is binnen een traject van maximaal 8 jaar. Als op 31 december 2021 onvoldoende buitenlandse centra aan de PERISCOPE II studie (willen) deelnemen, dan zal het Zorginstituut de minister begin 2022 adviseren om dit VT-traject te stoppen.

3.9 **CardioMEMS arteria pulmonalis monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen**

Met ingang van 1 april 2019 tot 1 april 2023 is de CardioMEMS arteria pulmonalis (AP) monitoring voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling

¹⁹ Een Peritoneal Cancer Index van <7 is een inclusiecriteria in de PERISCOPE II studie.

van patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen. De aandoening wordt gekenmerkt door ernstige beperkingen van het lichaamsvermogen; in rust zijn er geen of weinig klachten, maar al bij lichte lichamelijke inspanning ontstaan overmatige vermoeidheid, palpitaties of dyspneu. De onderzoeksgroep verwacht dat jaarlijks circa 300-500 patiënten in aanmerking komen voor CardioMEMS PA monitoring.

3.9.1 *Voortgang hoofdonderzoek (monitor HF trial)*

In een gerandomiseerd onderzoek (monitor HF trial) wordt de effectiviteit van de toevoeging van het CardioMEMS PA monitoring (met een gedetailleerd leidraad voor de behandeling) aan de standaardbehandeling vergeleken met die van de standaardbehandeling alleen bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse III die in de laatste 12 maanden ten minste één ziekenhuisopname hebben gehad voor hartfalen. Op 31 december 2020 bedroeg het aantal inclusies 193 van de benodigde 340 patiënten. Aan de leercurve nemen 38²⁰ van de 40 benodigde patiënten deel. Het aantal geïncludeerde patiënten loopt achter op de planning (248 patiënten + leercurve). De onderzoeksgroep verwacht, door *COVID-19*, binnen de resterende drie maanden niet de overige patiënten te kunnen includeren. Op basis van de huidige inclusiesnelheid verwachten zij een vertraging van zes maanden.

Op advies van het Zorginstituut zal geen nevenonderzoek worden verricht. De reden hiervoor is dat CardioMEMS een irreversibele ingreep is met nog onbewezen effectiviteit in de Nederlandse setting.

3.9.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Er zijn geen studieresultaten van gerandomiseerd onderzoek in 2020 verschenen. Wel zijn de resultaten van een Duits post-marketing onderzoek (de MEMS-HF studie) alsook een Amerikaans post-marketing onderzoek (de PAS studie) in 2020 gepubliceerd. Beide studies bevestigen het effect van de toevoeging van het CardioMEMS PA monitoring systeem met een reductie in ziekenhuis opnames van 50-60%, met daarbij tevens een significante verbetering van kwaliteit van leven t.o.v. het jaar voor de implantatie.

3.9.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoeksgroep is tevreden over de voortgang van de studie ondanks de *COVID-19* golven die de inclusie vanzelfsprekend hebben vertraagd. Ondanks *COVID-19* is de inclusie over de helft. De onderzoeksgroep verwacht in oktober 2021 de inclusie af te ronden. Ten opzichte van andere studies valt de MONITOR HF trial positief op in het onderzoeksveld qua inclusie en voortgang. Bij verlenging van dit VT-traject zullen er geen additionele zorgkosten zijn, omdat het totaal aantal implantaties bij 25 opgestarte deelnemende centra gelijk blijft. De studiekosten worden wel hoger, de sponsor Abbott heeft tijdens in de klankbordvergaderingen aangegeven in beginsel bereid te zijn om deze extra kosten te subsidiëren (clinical study costs).

3.9.4 *Conclusie m.b.t de voortgang*

De inclusie van de monitor HF trial loopt, ondanks de *COVID-19* pandemie, slechts zo'n 50 patiënten achter op het geplande schema. In deze situatie een mooi resultaat. Dit VT-traject kan – waarschijnlijk met een relatief beperkte verlenging – kwalitatief goede onderzoeksresultaten opleveren. In 2021 zal het Zorginstituut het aantal inclusies nauwlettend blijven volgen en de minister begin 2022 adviseren over een eventuele verlening van dit traject.

²⁰ De zorg bij 30 patiënten is betaald uit het basispakket. De zorg bij de patiënten die zijn behandeld in de 5 nieuwe centra zullen vergoed worden door de fabrikant.

3.10 Behandeling met Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem

Met ingang van 1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023 is antibacteriële verbandkleding voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten in de leeftijd van 0 tot 80 jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem.

Constitutioneel eczeem is een chronische intermitterend, multifactorieel bepaalde huidaandoening. In de acute fase is sprake van erytheem, oedeem en vesiculae; in de chronische fase ziet men lichenificatie en schilfering. De chroniciteit en zichtbaarheid van de huidafwijkingen zorgen, in combinatie met de hevige jeuk en daarmee samenhangende slechte nachtrust, voor een nadelig effect op de kwaliteit van leven.

De prevalentie van constitutioneel eczeem wordt wereldwijd geschat op 3-10% bij kinderen en 1-3% bij volwassenen. Hiervan heeft ongeveer 20% matig constitutioneel eczeem en 2-8% ernstig. In 2014 waren er in totaal 9.400 Nederlandse verzekerden met constitutioneel eczeem die gebruik maakten van (antibacteriële) verbandkleding.

3.10.1 Voortgang hoofdonderzoek (ABC studie)

In een gerandomiseerd onderzoek (ABC studie) wordt de effectiviteit van Binamed® medische zilverkleding en DermaCura® antibacteriële verbandkleding vergeleken met die van Binamed® zonder antibacteriële toevoeging bij patiënten met matig of ernstig constitutioneel eczeem. Op 31 december 2020 bedroeg het aantal inclusies 24 van de benodigde 165 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (110 patiënten). De onderzoeksgroep kon in januari 2021 nog niet goed inschatten of binnen de resterende 9 maanden alle benodigde patiënten geïncludeerd konden worden, omdat de gevolgen van de tweede COVID-19 golf begin januari 2021 nog niet goed in te schatten waren.

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht. De reden hiervoor is dat antibacteriële verbandkleding vooralsnog niet bewezen (kosten)effectief is t.o.v. verbandkleding zonder antibacteriële toevoeging én er voldoende aanbod is van verbandkleding zonder antibacteriële toevoeging.

3.10.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

In 2020 zijn geen studiegegevens gepubliceerd over de (kosten)effectiviteit van antibacteriële verbandkleding bij patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem.

3.10.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

Na de eerste COVID-19 golf golden er voor meerdere maanden maatregelen die het includeren van patiënten bemoeilijkten. Door het afschalen van de reguliere zorg konden circa 80 patiënten niet geïncludeerd worden. In drie ziekenhuizen (Erasmus MC, UMC Groningen en het St. Antoniusziekenhuis) worden momenteel weer actief patiënten geworven. Het onderzoeksteam verwacht dat het werven van deelnemers ook op korte termijn mogelijk zal zijn in het UMC Utrecht en vanaf februari 2021 in Amsterdam UMC. Het onderzoeksteam doet er alles aan om binnen de aankomende negen maanden alle benodigde studiedeelnemers te includeren.

3.10.4 Conclusie m.b.t de voortgang

De inclusie van de ABC studie loopt achter op het geplande schema. De belangrijkste oorzaak hiervoor is het afschalen van deze zorg door de COVID-19 pandemie. Dit VT-traject kan – waarschijnlijk met een relatief beperkte verlenging – kwalitatief goede onderzoeksresultaten opleveren. In 2021 zal het Zorginstituut het

aantal inclusies nauwlettend blijven volgen en de minister begin 2022 adviseren over een eventuele verlenging van dit traject.

3.11 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis met ernstige functionele beperkingen

Met ingang van 1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023 is langdurige actieve fysiotherapie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met axiale spondyloartritis (AxSpA) en ernstige functionele beperkingen. AxSpA is een chronische, systemische aandoening die vooral gekenmerkt wordt door ontstekingen en botvorming van het axiale skelet. Symptomen die het meest voorkomen zijn pijn (voornamelijk rugpijn), stijfheid van de gewrichten en vermoeidheid. Door toenemende beperkingen in de mobiliteit van de wervelkolom en met de aandoening samenhangende comorbiditeiten, ervaart een deel van de patiënten met AxSpA aanzienlijke beperkingen in activiteiten en participatie en daardoor een afname van de kwaliteit van leven.

Volgens de onderzoeksgroep komen op dit moment circa 5% van de patiënten met AxSpA en ernstige functionele beperkingen in aanmerking voor langdurige actieve fysio- of oefentherapie waarvan circa 25% wil deelnemen aan het onderzoek (n=250).

3.11.1 Voortgang hoofdonderzoek (L-EXSPA)

In een gerandomiseerd onderzoek (L-EXSPA) wordt de effectiviteit van de toevoeging van langdurige actieve fysio- of oefentherapie aan best ondersteunende zorg vergeleken met die van best ondersteunende zorg alleen. Op 31 december 2020 bedroeg het aantal inclusies 39 van de benodigde 215 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (134 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht niet binnen de resterende 9 maanden alle benodigde patiënten te includeren. De belangrijkste oorzaken voor het achterblijven van de patiëntinclusie zijn:

- het afsluiten van de contracten met de zorgverzekeraars kostte meer tijd dan verwacht. Pas in juli 2020 werden het eerste contract gesloten. Het laatste contract was pas in december 2020 ontvangen;
- de *COVID-19* pandemie. Door *COVID-19* is de inclusie voor 3 maanden tijdelijke stopgezet en konden tot midden mei geen nieuwe behandelaren worden geworven en geschoold. Daarnaast zijn potentiële deelnemers terughoudend om deel te nemen door de extra risico's van contact met onderzoekers en/of deelnemers in het verband met een al kwetsbare gezondheid. Ook praktijken zijn terughoudend met het verlenen van medewerking in verband met extra druk op de praktijk en personeel.

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht. De reden hiervoor is dat langdurige actieve fysio- of oefentherapie vooralsnog niet bewezen effectief is én het opzetten van dit onderzoek de haalbaarheid van het gerandomiseerde onderzoek kan belemmeren.

3.11.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

In 2020 zijn geen studieresultaten gepubliceerd over de (kosten)effectiviteit van langdurige fysiotherapie t.o.v. de standaardbehandeling bij patiënten met AxSpA en ernstige functionele beperkingen.

3.11.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

De *COVID-19* pandemie heeft grote invloed gehad op de rekrutering, inclusie en voortgang van het onderzoek. De onderzoeksgroep schat in dat door *COVID-19* circa 60 patiënten minder geïncludeerd zijn dan gepland. Daarnaast zijn meerdere baseline-metingen uitgesteld of geannuleerd, omdat deelnemers of onderzoekers in

quarantaine moesten vanwege *COVID-19* en/of praktijken niet of beperkter toegankelijk waren. Verder legde het inregelen van de financiële afhandeling van het declaratieverkeer (o.a. controles van de declaraties aan de hand van onderzoeksdata) een groot beslag op de personele onderzoekscapaciteit van de studie. Dit ondanks de werving van extra personeel voor de afhandeling hiervan. Verder heeft de onderzoeksgroep de ontwikkelde scholing moeten ombouwen naar een online-scholing en een scholingsapp.

3.11.4 *Conclusie m.b.t de voortgang*

De inclusie van de L-EXSPA studie loopt achter op het geplande schema. De belangrijkste oorzaken hiervoor zijn de *COVID-19* pandemie en de benodigde tijd voor het afsluiten van de contracten met de zorgverzekeraars. Na het afsluiten van de contracten is het aantal inclusies binnen relatief korte tijd snel toegenomen. Dit VT-traject kan - waarschijnlijk met een relatief beperkte verlenging – kwalitatief goede onderzoeksresultaten opleveren. In 2021 zal het Zorginstituut het aantal inclusies nauwlettend blijven volgen en de minister begin 2022 adviseren over een eventuele verlening van dit traject.

3.12 **Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen**

Met ingang van 1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023 is langdurige actieve fysiotherapie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis (RA) en ernstige functionele beperkingen. RA is een chronische, systemische aandoening die gekenmerkt wordt door ontstekingen van de perifere gewrichten. Daarnaast kunnen ook organen zijn aangedaan (bv. de longen). Symptomen die het meest voorkomen zijn vermoeidheid, pijn en stijfheid van de gewrichten. Bij een chronisch verloop met progressieve ziekteactiviteit en/of remissies en exacerbaties kunnen op termijn ernstige schade en standsafwijkingen van de aangedane gewrichten ontstaan. Dit kan resulteren in ernstige lichamelijke beperkingen en soms zelfs rolstoelafhankelijkheid.

Volgens de onderzoeksgroep komen op dit moment circa 5% van de patiënten met RA en ernstige functionele beperkingen in aanmerking voor langdurige actieve fysio- of oefentherapie waarvan circa 25% wil deelnemen aan het onderzoek (n=1.000).

3.12.1 *Voortgang hoofdonderzoek (L-EXTRA)*

In een gerandomiseerd onderzoek (L-EXTRA) wordt de effectiviteit van de toevoeging van langdurige actieve fysio- of oefentherapie aan best ondersteunende zorg vergeleken met die van best ondersteunende zorg alleen. Op 31 december 2020 bedroeg het aantal inclusies 67 van de benodigde 215 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (134 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht niet binnen de resterende 9 maanden alle benodigde patiënten te includeren. De oorzaken hiervoor zijn dezelfde als bij de L-EXSPA studie (zie paragraaf 3.11.1).

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht. De reden hiervoor is dat langdurige actieve fysio- of oefentherapie vooralsnog niet bewezen effectief is én het opzetten van dit onderzoek de haalbaarheid van het gerandomiseerde onderzoek kan belemmeren.

3.12.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

In 2020 zijn geen studieresultaten gepubliceerd over de (kosten)effectiviteit van langdurige fysiotherapie t.o.v. de standaardbehandeling bij patiënten met RA en ernstige functionele beperkingen.

3.12.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*
Zie paragraaf 3.11.3. De onderzoeksgroep schat dat door de COVID-19 pandemie circa 35 patiënten minder geïncludeerd zijn dan gepland.

3.12.4 *Conclusie m.b.t de voortgang*
De inclusie van de L-EXTRA studie loopt achter op het geplande schema. De belangrijkste oorzaken hiervoor zijn de COVID-19 pandemie en de benodigde tijd voor het afsluiten van de contracten met de zorgverzekeraars. Na het afsluiten van de contracten is het aantal inclusies binnen relatief korte tijd snel toegenomen. Dit VT-traject kan – waarschijnlijk met een relatief beperkte verlenging – kwalitatief goede onderzoeksresultaten opleveren. In 2021 zal het Zorginstituut het aantal inclusies nauwlettend blijven volgen en de minister begin 2022 adviseren over een eventuele verlening van dit traject.

3.13 Nusinersen (Spinraza®) bij patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) die 9,5 jaar en ouder zijn

Met ingang van 1 januari 2020 tot 1 januari 2027 is het geneesmiddel nusinersen voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met hereditaire proximale SMA ouder dan 9,5 jaar. SMA is een ernstige, progressieve spierziekte die leidt tot ernstige en toenemende spierzwakte. Dit leidt tot een sterk verminderde mobiliteit, verkromming van de wervelkolom (scoliose), verlies van de arm- en handfuncties en verlamming van de hoest- en ademhalingspijpen.

Het onderzoeksteam van het SMA expertise centrum in Utrecht schatte in 2019 in dat er circa 290 Nederlandse patiënten van 9,5 jaar en ouder zijn in aanmerking zouden komen voor de behandeling met nusinersen. Nusinersen wordt intrathecaal (door middel van een ruggenprik) toegediend.

3.13.1 *Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoek*
In een prospectief, observationeel onderzoek zal de effectiviteit van nusinersen bepaald worden. Daarnaast zijn er gegevens van een (historisch) Nederlands cohort, waardoor het mogelijk wordt de effectiviteit van nusinersen te vergelijken met het historisch beloop. Vanaf 1 januari 2020 hebben in totaal 316 patiënten op de wachtlijst gestaan. Het behandelprotocol start met een screening waarin de wens van behandeling met patiënten wordt besproken en de haalbaarheid en veiligheid van behandeling door middel van aanvullend bloed, urine, ECG en beeldvormend onderzoek worden vastgesteld. Op 31 december 2020 hadden alle patiënten die dat wensten het UMC Utrecht bezocht voor de screening. In totaal kwamen 101 patiënten niet in aanmerking voor de behandeling²¹ of zagen ze af van de behandeling op basis van hun afweging tussen de belasting en verwachte gezondheidswinst. Op 31 december 2020 werden 111 patiënten behandeld met nusinersen. De onderzoekers verwacht dat de patiënten die nog op de wachtlijst staan in 2021 kunnen starten met de behandeling.

De onderzoeksgroep is nog niet gestart met het nevenonderzoek, omdat het hoofdonderzoek nog loopt. Op dit moment kan de onderzoeksgroep nog niet inschatten hoeveel patiënten gaan deelnemen aan dit onderzoek.

3.13.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*
De effectiviteit van nusinersen is aangetoond in een tweetal dubbelblinde sham-procedure-gecontroleerde studies: ENDEAR en CHERISH. Het vergoedingsadvies van het Zorginstituut in 2017 was voornamelijk op deze gegevens gebaseerd:

²¹ De voornaamste reden hiervoor was eerdere chirurgie aan de wervelkolom die intrathecale toediening technische onmogelijk maakt.

vergoeding tot de leeftijd van 9,5 jaar. Aanvullende informatie omtrent effectiviteit zou kunnen worden verkregen door middel van een prospectief onderzoek gekoppeld aan voorwaardelijke vergoeding.

In 2020 is de studie van Wijngaarde et al. gepubliceerd over het natuurlijk beloop bij een grote groep (oudere) kinderen en volwassenen met SMA. Deze studie bevestigt dat er bij de Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) uitkomstmaat sprake is van een plafond- en floor-effect. Daarnaast zijn de behandelresultaten van twee studies met daarin meer dan 50 patiënten gepubliceerd (Maggi et al. en Hagenacker et al.). Deze publicaties laten zien dat klinisch relevante verbetering mogelijk is bij een subgroep van volwassen patiënten, maar het behandel-effect is veelal pas meetbaar na 10 of 14 maanden. In beide studies werd geen verband gevonden tussen respons en leeftijd en/of ziekteduur. De motorische score bij baseline lijkt wel van belang te zijn, waarbij een betere uitgangspositie lijkt samen te hangen met een beter effect.

3.13.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

In de periode van maart t/m april was het wegens de *COVID-19* pandemie niet mogelijk om nieuwe behandelingen op te starten. Dit heeft geleid tot vertraging in de instroom van patiënten. De onderzoeksgroep verwacht de achterstand in 2021 te kunnen inlopen.

3.13.4 *Conclusie m.b.t de voortgang*

Circa de helft van de patiënten die in aanmerking komt voor de behandeling met nusinersen is gestart met de behandeling. Een mooi resultaat ten tijde van de *COVID-19* crisis. De onderzoeksgroep verwacht binnen de geplande periode de laatste patiënten in het onderzoek te includeren.

3.14 **Hypertherme intraperitoneale chemotherapie toegevoegd aan primaire debulking bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom**

Met ingang van 1 januari 2020 tot 1 januari 2027 is hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket als (aanvullende) behandeling voor patiënten met stadium III ovariumcarcinoom bij wie (bijna) al het tumorweefsel is verwijderd tijdens een operatie (complete of bijna complete primaire debulking). Bij stadium III ovariumcarcinoom is de prognose somber. Zelfs na een (bijna) complete debulking keert bij de helft van de patiënten binnen 1,5 jaar de ziekte terug en overlijdt circa de helft van de patiënten binnen 4 jaar. Volgens de onderzoeksgroep komen jaarlijks circa 150 patiënten met stadium III ovariumcarcinoom in aanmerking voor de toevoeging van HIPEC aan een (bijna) complete primaire debulking.

3.14.1 *Voortgang hoofdonderzoek (OVHIPEC-2)*

In een internationaal, gerandomiseerd onderzoek (OVHIPEC-2) wordt de effectiviteit van de toevoeging van HIPEC aan een (bijna) complete primaire debulking vergeleken met die van een (bijna) complete primaire debulking zonder de toevoeging van HIPEC bij patiënten met stadium III ovariumcarcinoom. Na de operatie krijgen alle patiënten nog zes kuren chemotherapie. Op 31 december 2020 bedroeg het totaal aantal gerandomiseerde patiënten 19²² van de benodigde 538 patiënten. In Nederland zijn in totaal 18 van de benodigde 438 patiënten geïncludeerd. Dit aantal loopt achter op de planning (86 patiënten). Door de *COVID-19* pandemie kon in januari 2021 de onderzoeksgroep nog niet goed inschatten of binnen de resterende 48 maanden de overige patiënten geïncludeerd konden worden.

²² In Frankrijk is 1 patiënt gerandomiseerd.

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht. De reden hiervoor is dat HIPEC een potentieel toxische therapie is met nog onbewezen effectiviteit.

3.14.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Er zijn geen prospectieve studies verschenen in 2020 over dit onderwerp. Lei et al. beschreef de resultaten van een retrospectieve cohortstudie waarbij 584 patiënten met stadium III ovariumcarcinoom behandeld werden met een primaire debulking met of zonder HIPEC. De mediane overleving was respectievelijk 49,8 vs. 34,0 maanden. Daarnaast is een retrospectieve studie gepubliceerd door Faviana et al. waarin 70 patiënten met peritoneale metastasen (van verschillende origine) een primaire debulking met HIPEC ondergingen. Bij 19 patiënten met hoog stadium ovariumcarcinoom werd een mediane progressievrije overleving van 12,2 maanden gerapporteerd.

3.14.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De COVID-19 pandemie heeft een duidelijk negatief effect gehad op zowel het opstarten van de studie in de deelnemende centra als op de inclusiesnelheid. Van maart t/m mei was de studie landelijk gesloten vanwege de ontstane beperkte capaciteit op de operatieafdeling en intensive care. Sinds juni 2020 is de studie officieel heropend in het Antoni van Leeuwenhoek. Andere deelnemende centra zijn geleidelijk heropend. Tijdens de tweede golf hebben opnieuw enkele centra de studie moeten sluiten. In 2020 zijn hierdoor ca. 40 Nederlandse patiënten minder geïncludeerd dan verwacht. Verder heeft de onderzoeksgroep veel tijd besteed aan het openen van buitenlandse centra. Hier zijn grote stappen gezet. Een centrum in Frankrijk is sinds november 2020 open en heeft zijn eerste patiënt geïncludeerd. Italië, Zweden, Denemarken, VS en Ierland zullen naar verwachting in het eerste/tweede kwartaal van 2021 openen.

3.14.4 *Conclusie m.b.t de voortgang*

Dit VT-traject is in 2020 gestart en de eerste patiënten zijn geïncludeerd in het onderzoek. Daarnaast is Frankrijk gestart met deelname aan de OVHIPEC-2 studie en is de verwachting dat meerdere landen zullen volgen. Op dit moment kan de onderzoeksgroep nog niet inschatten of op tijd alle patiënten in het hoofdonderzoek geïncludeerd kunnen worden. Op dit moment is er nog geen reden voor ongerustheid, mede doordat de onderzoeksgroep er in is geslaagd een buitenlands centrum te openen en verwacht dat er snel meer volgen. In 2021 zal het Zorginstituut het aantal inclusies blijven volgen.

4 Kostenbeslag VT-trajecten 2020

VWS heeft voor de financiering van de VT-trajecten middelen gereserveerd. In de onderstaande tabel geeft het Zorginstituut op verzoek van VWS een overzicht van de kosten in 2020 van de VT-trajecten die toen gaande waren. Het betreft de kosten op basis van de geschatte kostprijzen en aantallen patiënten.

VT-trajecten	Kosten van de behandeling in 2020
Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie	€167.832²³ hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: €167.832
Tumorfiltrerende lymfocyten bij uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV	€992.000 hoofdonderzoek: €992.000 nevenonderzoek: €0
Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie	€233.026 hoofdonderzoek: €233.026 nevenonderzoek: €0
Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie	€0 hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: €0
Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage	€308.800 hoofdonderzoek: €129.600 nevenonderzoek: €179.200
Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten 18 tot en 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker	€476.000²⁴ hoofdonderzoek: €442.000 nevenonderzoek: €34.000
Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht	€175.000 hoofdonderzoek: €175.000
CardioMEMS AP monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen	€1.225.984 Hoofdonderzoek: €1.225.984
Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem	€24.106 hoofdonderzoek: €24.106
Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis met ernstige functionele beperkingen	€6.083 hoofdonderzoek: €6.083
Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen	€6.278 hoofdonderzoek: €6.278

²³ Deze kosten zijn gebaseerd op het verschil in kosten tussen de behandeling met PTED en de gebruikelijke behandeling met open microdiscectomie, oftewel de meerkosten van PTED (aan de hand van de gegevens voor start VT). In totaal zijn 148 patiënten behandeld met PTED.

²⁴ Deze kosten zijn gebaseerd op het verschil in kosten tussen de behandeling met hoge dosis chemo en stamceltransplantatie en de standaardbehandeling met chemotherapie, oftewel de meerkosten van hoge dosis chemo en stamceltransplantatie.

Nusinersen (Spinraza®) bij patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) die ouder zijn dan 9,5 jaar	Conbekend²⁵ hoofdonderzoek: Conbekend nevenonderzoek: €0
Hypertherme intraperitoneale chemotherapie toegevoegd aan primaire debulking bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom	€154.480 hoofdonderzoek: €154.480

²⁵ De onderzoeksgroep heeft geen gegevens aangeleverd over de toedieningskosten van nusinersen.

5 Reacties van partijen

5.1 Reacties van partijen

Het rapport is in conceptvorm voorgelegd aan de volgende partijen:

- Federatie Medisch Specialisten (FMS);
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU);
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ);
- Nefemed;
- Patiëntenfederatie Nederland;
- Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ);
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen;
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

De volgende partijen hebben gereageerd op het concept-rapport (zie bijlage 2):

- ZN had geen aanvullingen of commentaar;
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen had geen inhoudelijke reactie op dit rapport. Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen gaf wel aan dat het (nieuwe) instrument "VT weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals" weinig aantrekkelijk is gemaakt, mede door de verantwoording per aanvraag/middel van de totale uitgaven.
- FMS gaf namens de beroepsgroepen een reactie bij vier VT-trajecten. Hieronder staat de reactie van de beroepsgroepen en de reactie van het Zorginstituut hierop.
 - PTED: De NVvN, NOV en DSS zullen het waarborgendocument pas publiceren nadat de resultaten van het onderzoek openbaar worden. Het Zorginstituut gaat er vanuit dat de onderzoeksgroep zijn best doet om de onderzoeksresultaten zo spoedig mogelijk te publiceren. Verder heeft het Zorginstituut de tariefstelling van de PTED in 2022 besproken met de NZa. Deze informatie is teruggekoppeld aan de individuele partijen.
 - nDC: De NVvH vroeg zich waarom het traject tot het einde afgerond dient te worden, inclusie een eindrapportage door zowel de onderzoeksgroep als het Zorginstituut. Net als bij eerdere VT-trajecten is het Zorginstituut verplicht om een standpunt te schrijven na afloop van een Vt-traject. Om de werkdruk bij partijen te verminderen, zal het Zorginstituut bij dit traject een pilot uitvoeren waarin getoetst wordt of het haalbaar is een korter standpunt te schrijven bij een VT-traject waar de zorg niet meer geleverd wordt.
 - TIL: De NVvH vroeg om de duur van de verlenging gelijk te trekken met die aangegeven door de onderzoeksgroep. Omdat momenteel de duur van de negatieve effecten van *COVID-19* pandemie nog onzeker is, kan het Zorginstituut geen toezegging doen over de precieze duur van de verlenging van dit traject. Tot 1 januari 2021 was de gemiddelde vertraging bij VT-trajecten circa 6 maanden.
 - HIPEC bij stadium III ovariumcarcinoom: De NVOG geeft aan dat er een bereidheid bij centra is om te includeren, maar dat de capaciteit (mede door *COVID-19* pandemie) een beperkende factor is. Het Zorginstituut zal tijdens de monitoring hier rekening mee houden.

6 Vaststelling rapport

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het rapport op 13 april 2021 vastgesteld en uitgebracht aan de minister voor Medische Zorg en Sport.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Sjaak Wijma



7 Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-trajecten

Titel	Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	<p>Het melanoom is een zeer kwaadaardige tumor uitgaande van de pigment producerende huidcellen. Stadium IV (metastasen op afstand) komt in Nederland bij 700-900 patiënten/jaar voor. De gemiddelde overlevingsduur is minder dan 1 jaar bij deze patiëntengroep. Verder is de morbiditeit hoog, o.a. door hersenmetastasen. In 2015 zijn PD-1 remmers²⁶ beschikbaar gekomen. De consensus is dat als eerstelijnsbehandeling de voorkeur uitgaat naar anti-PD-1 remmer (nivolumab, pembrolizumab) bij patiënten met relatief indolente ziekte en een normaal LDH, ongeacht de BRAF-mutatiestatus (commissie BOM, feb 2016). Ipilimumab heeft de voorkeur als tweedelijnsbehandeling. Positieve effecten van deze middelen doen zich bij een relatieve kleine groep patiënten voor.</p> <p>Patiënten zullen pas voor de behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) in aanmerking komen nadat zij de behandeling met een PD-1 remmer hebben afgerond en ziekteprogressie vertonen met goede klinische conditie. De onderzoeksgroep schat dat jaarlijks 50 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met TIL.</p>
Te onderzoeken interventie	<p>De nieuwe behandeling met TIL maakt gebruik van eigen afweercellen (T-lymfocyten) van de patiënt. Het werkingsmechanisme van eigen afweercellen berust op hun vermogen om tumorcellen gericht te doden. De behandeling is als volgt: uit een metastase van het melanoom worden T-lymfocyten geïsoleerd en vervolgens in een laboratorium opgekweekt tot er grote aantallen zijn.²⁷ Na deze expansie worden de eigen cellen vervolgens aan de patiënt teruggegeven via een infuus. Hieraan voorafgaand wordt de patiënt behandeld met chemotherapie om fysiek ruimte te maken voor de TIL. Na de infusie wordt hoge dosis interleukine-2 toegediend als groei- en overlevingsfactor voor de TIL.</p> <p>Mogelijk voordeel van de behandeling is een langere (progressievrije)overleving t.o.v. ipilimumab. Pilot gegevens van een fase I/II trial hebben laten zien dat met TIL behandeling de mediane progressievrije overleving circa 5 maanden is. Met ipilimumab is de geschatte mediane progressievrije overleving circa 3 maanden.</p> <p>Bijwerkingen van de behandeling kunnen worden onderverdeeld in: toxiciteit ten gevolgen van de chirurgische ingreep (wondinfecties), chemotherapie (bv. misselijkheid, neutropenie), hoge dosis IL-2 (bv. koorts) en geïnfundeerde TIL (vitiligo en uveïtis (zeldzaam)).</p>
Start tot einde VT	1 juli 2015 tot 1 juli 2022.
Deelnemende centra	NKI (Amsterdam) en Herlev University Hospital (Kopenhagen, Denemarken).

²⁶ Zoals nivolumab (Opdivo®) en pembrolizumab (Keytruda®).

²⁷ Van alle in Nederland met TIL behandelde patiënten in het hoofdonderzoek, konden voldoende lymfocyten worden gekweekt en weer worden terug gegeven aan de patiënt.

Website	https://www.avl.nl/TIL-studie https://www.kanker.nl/bibliotheek/artikelen/9193-m14til-studie-melanoom
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	De effectiviteit van tumor infiltrerende lymfocyten wordt in een internationaal, gerandomiseerd onderzoek vergeleken met die van het geneesmiddel ipilimumab bij volwassenen met inoperabel stadium IIIC of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom. In totaal zullen 168 patiënten deelnemen aan het onderzoek. Daarvan zullen maximaal 100 patiënten in Nederland deelnemen aan het onderzoek, waarvan maximaal 50 patiënten met TIL behandeld zullen worden. De rest van de patiënten zullen door de bij de studie betrokken buitenlandse centra worden geïncludeerd. De periode voor inclusie van de patiënten duurt 66 maanden, de minimale follow-up 6 maanden en de analyses 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Percentage patiënten zonder progressie van de tumor na zes maanden follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	O.a. overleving, responsduur, bijwerkingen, budgetimpact, kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat het gemiddelde percentage patiënten zonder progressie van de tumor in vergelijking met ipilimumab van 20% naar 45% is toegenomen na 6 maanden.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm in het hoofdonderzoek. Dit onderzoek zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 137 [107 in AVL] (waarvan 36 in 2020 [waarvan 32 in AVL]). Nevenonderzoek: 0.

Titel	Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie (AFT)
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Steeds meer vrouwen maken gebruik van de mogelijkheid tot een borstreconstructie na een borstverwijderingsoperatie ter behandeling van borstkanker. In Nederland gaat het om ongeveer 15% (2.000 vrouwen) per jaar. Bij borstreconstructies na borstamputatie is er keuze tussen alloplastische borstreconstructies (met kunstmateriaal [zoals prothesen]) en autologe borstreconstructies (met eigen weefsel).
Te onderzoeken interventie	AFT is een techniek waarmee eigen vetweefsel wordt verplaatst naar de borstregio om een nieuwe borst te creëren. De AFT behandeling bestaat uit drie stappen, die herhaald worden totdat een volledige borst is ontstaan: 1. Het dragen van het BRAVA of EVE ²⁸ apparaat (soort zuignap) op de borst om de transplantatie van het eigen vetweefsel voor te bereiden. ²⁹ 2. Verplaatsen van vetcellen (AFT) uit de buik, heup of bovenbeenregio's naar de borstregio. Dit gebeurt onder algehele narcose op de operatiekamer. 3. Vervolgens wordt het BRAVA of EVE apparaat nogmaals twee weken gedragen om de ingroei van de vetcellen (die geen eigen bloedvoorziening hebben) te stimuleren. Op de plek waar het vetweefsel vandaan wordt gehaald, wordt twee tot vier weken drukkleding gedragen, bijvoorbeeld een buikband of een strakke broek. Voordelen van de techniek zijn dat het minder invasief is dan de huidige technieken die gebruik maken van eigen weefsel en dat het een natuurlijk resultaat kan geven. Een nadeel is echter dat er met deze techniek steeds kleine hoeveelheden vetweefsel worden getransplanteerd, waardoor vaak drie tot vier AFT sessies nodig zijn om het gewenste volume te bereiken. Daarnaast moeten patiënten een aantal weken lang het BRAVA of EVE apparaat dragen.
Start tot einde VT	1 oktober 2015 tot 1 oktober 2022.
Deelnemende centra	Alexander Monro Borstkankerziekenhuis (Bilthoven), Amphia ziekenhuis (Breda), Bronovo-Medisch Centrum Haaglanden (Den Haag), MUMC (Maastricht), VUmc (Amsterdam), Ziekenhuis Groep Twente (Hengelo), Amstelland Ziekenhuis (Amstelveen). Aanvullende centra die eventueel gaan deelnemen aan het nevenonderzoek zijn: het Medisch Centrum Leeuwarden, VieCuri (Venlo) en het Rijnstate Ziekenhuis (Arnhem)
Website	http://www.thebreasttrial.com
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (BREAST trial) worden twee borstreconstructie techniek met elkaar vergeleken, namelijk AFT versus borstimplantaten, bij patiënten die een borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan ter behandeling van borstkanker. In totaal zullen 196 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 98 behandeld zullen worden met AFT. De geplande periode voor inclusie van de patiënten is 48 maanden, gemiddelde behandelduur 12 maanden, de

²⁸ Het BRAVA systeem wordt niet meer geleverd. Vanaf 2020 wordt het EVE systeem gebruikt.

²⁹ Om een maximaal resultaat te bereiken hoort dit apparaat Minimaal twee weken (was vier weken) lang 10 uur per dag gedragen te worden.

	follow-up 12 maanden en de analyses 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Kwaliteit van leven ³⁰ na twaalf maanden follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	O.a. borstvorm, borstvolume, esthetisch resultaat, complicaties, oncologische gebeurtenissen, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat 12 maanden na de behandeling met de AFT de gemiddelde kwaliteit van leven score met ten minste 9 punten is toegenomen t.o.v. patiënten die borstimplantaten hebben gekregen.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm in het hoofdonderzoek. Dit onderzoek zal in 2020 starten.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 186 (waarvan 0 in 2020). Nevenonderzoek: 17 (allen in 2020)

³⁰ Gemeten met de BREAST-Q vragenlijst.

Titel	Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Melanoom is een zeer kwaadaardige tumor in de huid van de pigment producerende huidcellen. Bij een melanoom stadium IIIB of IIIC is er sprake van regionale metastasen in de lymfeklieren of lokale uitzaaiingen in de huid zonder uitzaaiingen op afstand. De standaardbehandeling voor 2019 bij patiënten met stadium IIIB of IIIC melanoom bestond uit een chirurgische verwijdering van de primaire tumor en lymfekliermetastasen gevolgd door een observatiebeleid. Ondanks dat deze behandeling in de opzet curatief is, is de kans groot (~50%) dat de kanker terug komt met metastasen op afstand (stadium IV). De 5-jaaroverleving in deze groep patiënten varieert van 27% tot 59%; afhankelijk van het aantal lymfekliermetastasen. Sinds juni 2019 is nivolumab door de EMA geregistreerd voor deze indicatie. Daarnaast is de combinatiebehandeling van adjuvante dabrafenib en trametinib geregistreerd voor de behandeling van BRAF-V600E of BRAF-V600K-gemuteerde stadium III melanoom. In Nederland worden 300 tot 350 nieuwe patiënten per jaar gediagnosticeerd met een melanoom stadium IIIB of IIIC.
Te onderzoeken interventie	Bij dendritische cel vaccinaties wordt uit het bloed van de patiënt natuurlijk circulerende dendritische cellen ³¹ (nDC) geïsoleerd en vervolgens beladen met (melanoom-geassocieerde) antigenen. Dit zou T-cellen kunnen stimuleren om de tumor uit te roeien. Iedere behandeling bestaat uit een cyclus van 3 vaccinaties met bewerkte nDC (elke 2 weken 1 vaccinatie). Wanneer er na een cyclus géén sprake is van een recidief wordt de behandeling herhaald. Een patiënt kan maximaal 3 cycli ³² krijgen. De onderzoeksgroep verwacht dat circa 60% van de patiënten 3 cycli (van 3 vaccinaties) toegediend krijgt, 20% twee cycli en 20% één cyclus. Uit gegevens van een pilot studie met nDC bij stadium IV melanoom patiënten blijkt dat na 2 jaar nog 45% van de met nDC behandelde melanoom patiënten in leven is t.o.v. slechts 10% van de met standaard therapie (van destijds) behandelde controle patiënten. De vaccinaties worden over het algemeen goed verdragen; bijwerkingen bestaan vooral uit griepachtige symptomen gedurende maximaal een paar dagen en lokale reacties op de injectieplaats.
Start tot einde VT	1 april 2016 tot 1 augustus 2022.
Deelnemende centra	De toediening van de dendritische cellen heeft plaats gevonden in: Radboudumc (Nijmegen) en Isala klinieken (Zwolle). Verder hebben Erasmus MC (Rotterdam), NKI (Amsterdam), UMCG (Groningen), Amsterdam UMC (Locatie VUmc) actief deelgenomen door patiënten te verwijzen.
Website	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005322-19/NL https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993315?term=dendritic+melanoma&recr=Open&rank=11
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek (MIND-DC) is een gerandomiseerd onderzoek waarin de effectiviteit van de behandeling met vaccinaties met bewerkte nDC wordt vergeleken met die van

³¹ Dendritische cellen vervullen een sleutelrol door activatie of remming van het immuunsysteem te controleren.

³² Een behandeling met drie vaccinaties wordt gegeven op 0, 7 en 14 maanden.

	placebo vaccinaties bij patiënten met melanoom stadium IIIB en IIIC na complete resectie. Oorspronkelijk zouden 210 patiënten deel aan het hoofdonderzoek, waarvan 140 patiënten behandeld zouden worden met vaccinaties met bewerkte nDC. Uiteindelijk zijn 151 patiënten geïncludeerd in het onderzoek. De periode voor inclusie van de patiënten is 33 maanden, de follow-up (tot de primaire uitkomstmaat) 31 maanden en de analyses 4 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Recidiefvrije overleving na twee jaar follow-up. En een additionele analyse waarin het effect wordt bepaald na 33 maanden follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	O.a. overleving, kwaliteit van leven, complicaties, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat na 2 jaar follow-up het percentage patiënten zonder recidief 20% ³³ hoger is bij de groep patiënten die gevaccineerd zijn met bewerkte nDC t.o.v. de groep patiënten die gevaccineerd zijn met placebo.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. Het is op dit moment onzeker of dit onderzoek zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 151 (waarvan 0 in 2020). Nevenonderzoek: 0.

³³ Toename van 50% naar 70%.

Titel	Toepassing van sacrale neuromodulatie bij patiënten met therapieresistente functionele obstipatie
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	<p>Functionele obstipatie is een vorm van obstipatie, waarbij er geen onderliggende somatische oorzaak voor langdurige obstipatie is. Vertraagde darmassage is een subtype van functionele obstipatie. De gebruikelijke behandelmethodes voor (functionele) obstipatie bestaat uit een conservatieve gepersonaliseerde behandeling die kan bestaan uit voeding – en leefstijladviezen, medicamenteuze therapie en darmspoelingen. Ongeveer 1% van de obstipatie patiënten reageert niet voldoende op deze behandelingen en is therapieresistent. Er is sprake van therapieresistente functionele obstipatie als:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Er sprake is van een gemiddelde defecatie frequentie van <3 per week én 2) Er tenminste één ander criterium van de Rome-IV criteria³⁴ aanwezig is ondanks maximale inzet van de gebruikelijke behandelmethodes (voeding – en leefstijladviezen, medicamenteuze therapie en darmspoelingen). <p>De onderzoeksgroep schatte in 2016 in dat de incidentie van therapieresistente functionele obstipatie met vertraagde darmassage ~25 patiënten per jaar is.</p>
Te onderzoeken interventie	<p>Sacrale neuromodulatie (SNS) is een nieuwe behandeling voor therapieresistente functionele obstipatie, waarbij een elektrode geïmplant wordt naast de derde sacrale zenuw³⁵. Op de elektrode wordt een neurostimulator aangesloten.</p> <p>Voordeel van SNS is dat het een minimaal invasieve behandelmethode is en dat door de behandeling mogelijk geen ingrijpende chirurgische ingreep meer nodig is. Hierdoor zou de hoge morbiditeit en mortaliteit van de chirurgische behandeling voorkomen kunnen worden.</p>
Start tot einde VT	1 oktober 2016 tot 1 januari 2022
Deelnemende centra	MUMC (Maastricht), Groene Hart Ziekenhuis (Gouda).
Website	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02961582?term=NCT02961582&rank=1
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	<p>Het hoofdonderzoek betreft een gerandomiseerd onderzoek waarin SNS toegevoegd wordt aan de (gepersonaliseerde) gebruikelijke behandelmethode en vergeleken wordt met alleen de (gepersonaliseerde) gebruikelijke behandelmethode bij patiënten (leeftijd 14-80) met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage. In totaal zullen 64³⁶ patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 38 behandeld zullen worden met SNS. 26 patiënten zullen de controle behandeling ontvangen.</p> <p>De periode voor inclusie van de patiënten duurt maximaal 45 maanden, de follow-up minimaal 6 en maximaal 12 maanden en de analyses 6 maanden.</p>

³⁴ Defecatiefrequentie ≤2 per week; hard persen in ≥25% van de defecaties; harde of keutelvormige ontlasting in ≥25% van de defecaties; gevoel van incomplete evacuatie in ≥25% van de defecaties; gevoel van anorectale obstructie of blokkade in ≥25% van de defecaties; manuele handelingen noodzakelijk in ≥25% van de defecaties.

³⁵ De sacrale zenuwen spelen een belangrijke rol bij de besturing van de blaas en de dikke darm.

³⁶ Dit aantal is in 2019 verhoogd van 64 naar 67 vanwege het compenseren van 3 drop-outs.

Primaire uitkomstmaat	Het percentage patiënten met een succesvolle behandeling (gemiddelde defecatie frequentie ≥ 3 per week ³⁷) na 6 maanden follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	Defecatiefrequentie als continue uitkomstmaat, persen bij defecatie, defecaties met gevoel van onvolledige lediging, mate (ernst) van constipatie, vermoeidheid, kwaliteit van leven, complicaties, kosten, kosteneffectiviteit en budget-impact.
Hypothese	De hypothese is dat na 6 maanden het gemiddelde percentage succesvolle behandeling van 5% in de controlegroep is gestegen naar 35% in de groep die met SNS is behandeld, oftewel een absoluut verschil van 30%.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm in het hoofdonderzoek. Dit onderzoek is gestart op 30 november 2017 voor patiënten die hun follow-up van het hoofdonderzoek hebben afgerond.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 67(waarvan 6 in 2020). Nevenonderzoek: 25 (waarvan 12 in 2020).

³⁷ Gemeten over een periode van 3 weken.

Titel	Geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker.
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Van alle borstkanker patiënten hebben ongeveer 7,5% BRCA1-like borstkanker ³⁸ . Stadium III BRCA1-like borstkanker is een zeer agressieve vorm van borstkanker die vooral voorkomt bij relatief jonge vrouwen. De prognose van deze vorm van borstkanker is slecht: meer dan de helft (50-70%) van de BRCA1-like patiënten overlijdt binnen 10 jaar en 80% van de patiënten waarbij de kanker terugkomt, overlijdt binnen twee jaar na diagnose. Daarnaast kan de diagnose grote emotionele, sociale en economische impact hebben. Per jaar worden 90 tot 120 patiënten in Nederland gediagnosticeerd met stadium III BRCA1-like borstkanker. Op basis van de ervaringen van de onderzoekers bij deze groep patiënten, gegevens uit de internationale literatuur en het feit dat er op dit moment ook andere onderzoeken lopen verwachten de onderzoekers dat circa 30% van deze patiënten wil deelnemen aan het hoofdonderzoek.
Te onderzoeken interventie	Met behulp van de BRCA1-like test kan bepaald worden of een patiënt in aanmerking komt voor de te onderzoeken interventie. Een patiënt met een BRCA1-like tumor krijgt vier kuren met doxorubicine en cyclofosfamide gevolgd door twee kuren hoge dosis geïntensifieerde alkylerende chemotherapie ondersteund met autologe stamceltransplantatie. De behandeling wordt (neo)adjuvant gegeven, wat inhoudt dat ze is gericht op eventueel aanwezige micrometastasen op afstand. In het verleden is uit Nederlands onderzoek gebleken dat deze therapie geen relevante meerwaarde had t.o.v. de standaardbehandeling ³⁹ bij de gehele borstkankerpopulatie. Echter, uit subgroepanalyses lijkt de meerwaarde van de therapie t.o.v. de huidige standaardbehandeling met chemotherapie aanzienlijk (HR= \sim 0,2) bij patiënten met een hoog risico op metastasering. Deze winst in overleving gaat echter helaas niet zonder aanzienlijke bijwerkingen.
Start tot einde VT	1 januari 2017 tot 1 januari 2023.
Deelnemende centra	Erasmus MC (Rotterdam); Amsterdam UMC (locatie VUmc); LUMC (Leiden); UMCG (Groningen); UMC St Radboud (Nijmegen); MUMC (Maastricht); UMCU (Utrecht); Medisch Spectrum Twente (Enschede); NKI-AVL (Amsterdam). Deelnemend Franse centrum is: Institut Paoli-Calmettes (Marseille). Toekomstige centra zijn: Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Paris) en Chru Hôpitaux De Tours (Tours).
Website	https://www.subitostudie.nl/
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In het internationale, open-label, gerandomiseerde hoofdonderzoek (SUBITO) wordt de effectiviteit van (neo)adjuvante geïntensifieerde alkylerende chemotherapie (cyclofosfamide-thiotepa-carboplatine (CTC)) met autologe stamceltransplantatie (ASCT) vergeleken met de

³⁸ Een BRCA1-like patiënt heeft een BRCA1-like DNA copy number profile, een BRCA1 promoter hypermethylering en/of een bekende BRCA1 of BRCA2 mutatie.

³⁹ Standaard gedoseerde geoptimaliseerde chemotherapie: doxorubicine + cyclofosfamide (AC) + carboplatine (ACP) + paclitaxel (CP).

	<p>standaardbehandeling ((standaard-gedoseerde geoptimaliseerde chemotherapie) gevolgd door olaparib⁴⁰ bij volwassen patiënten (18-65 jaar) met BRCA1-like, stadium III borstkanker. Op 4 oktober 2019 is het studieprotocol geamendeerd, waardoor patiënten zonder een pathologische complete respons op neoadjuvante behandeling aanvullend nog behandeld worden met capecitabine. Doordat hierdoor een verschil ontstaat in de behandeling tussen adjuvant en neoadjuvant - bij adjuvante patiënten is er geen mogelijkheid om de effectiviteit van de chemotherapie te evalueren - is op advies van de onafhankelijke datamonitoring commissie besloten dat alleen neoadjuvante patiënten nog mogen deelnemen aan de hoofdstudie. Aan het hoofdonderzoek zullen 174 patiënten deelnemen. Alleen Nederlandse en Franse patiënten met een ECOG performance status van 0 of 1 mogen deelnemen aan het onderzoek. Naar verwachting zullen circa 108⁴¹ Nederlandse patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan ongeveer 54⁴² patiënten behandeld zullen worden met geïntensifieerde alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie. De overige 66 patiënten zullen in Frankrijk worden gerekruteerd. De periode van inclusie van patiënten in het hoofdonderzoek bedraagt 3 jaar, de follow-up minimaal 2 jaar en de analyse 6 maanden. De onderzoeksgroep wil de inclusieperiode verlengen naar 5,5 jaar.</p>
Primaire uitkomstmaat	Overleving na ten minste 2 jaar follow up.
Secundaire uitkomstmaten	Recidiefvrije overleving, kwaliteit van leven, complicaties, neuro-cognitieve klachten, functioneren, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat bij patiënten die worden behandeld met alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie de kans om binnen 10 jaar te overlijden zal afnemen van 60% naar 25% (oftewel een HR van 0,35).
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. Dit onderzoek is sinds het amendement van 4 oktober 2019 gestart voor patiënten die eerst geopereerd zijn, en daarna pas in aanmerking komen voor adjuvant chemotherapie, bij wie een stadium III, HER2-negatieve, BRCA1-like borstkanker is gevonden. Voor patiënten die in aanmerking komen voor neoadjuvante chemotherapie zal het nevenonderzoek starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 91 (waarvan 23 in 2020). Nevenonderzoek: 1 (allen in 2020).

⁴⁰ De standaardbehandeling is chemotherapie. Echter op dit moment loopt er een fase III onderzoek (NCT02032823) naar de effectiviteit van de toediening van olaparib bij patiënten met borstkanker die de behandeling met chemotherapie hebben afgerond. De beroepsgroep en onderzoekers verwachten op basis van de op dit moment beschikbare gegevens dat in 2022 de standaardbehandeling chemotherapie + olaparib zal zijn. Patiënten die deelnemen in de controle-arm van het hoofdonderzoek krijgen na hun behandeling met chemotherapie een vervolgbehandeling met off-label olaparib aangeboden.

⁴¹ Dit aantal is verhoogd. Oorspronkelijk was dit 87 patiënten.

⁴² In totaal zal de behandeling bij 44 patiënten uit het basispakket betaald worden en bij 10 patiënten uit de grant van KWF.

Titel	Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	<p>Maagkanker is een agressieve vorm van kanker. Anno 2016 treft de ziekte in Nederland jaarlijks circa 1.300 patiënten. In Nederland komt maagkanker het vaakst voor bij 70-plussers. Bij circa 40% van de Nederlandse patiënten zijn er al metastasen aanwezig ten tijde van de diagnose. Wanneer een maagcarcinoom uitzaait, betreft dit in 14% van de gevallen de buikholte (peritonitis carcinomatosa). Daarnaast heeft circa 5% van de patiënten, die een in opzet curatieve maagresectie ondergaan, tumorpositief buikvocht. Bij patiënten met peritonitis carcinomatosa die behandeld worden met alleen palliatieve systemische chemotherapie is de mediane overleving slechts ca. 10 maanden en lijkt de winst met palliatieve chemotherapie dus beperkt. De kwaliteit van leven tot aan het overlijden wordt vaak sterk negatief beïnvloed door ascites-vorming en darmobstructie(s).</p> <p>Per jaar worden circa 40-50 patiënten in Nederland gediagnosticeerd met maagkanker en uitzaaiingen in het buikvlies en/of buikvocht die geschikt zouden zijn voor een operatie (gedeeltelijke of totale maagverwijdering en weghalen van de buikvliesuitzaaiingen) in combinatie met HIPEC.</p>
Te onderzoeken interventie	<p>Voor de behandeling met de te onderzoeken interventie krijgen patiënten 3-4 kuren systemische chemotherapie. Mits geen progressieve ziekte worden patiënten gerandomiseerd. In de experimentele arm ondergaan patiënten een operatie waarbij de maagtumor, alle zichtbare metastasen in de buikholte en de lymfeklieren worden verwijderd. Hierna wordt de buik gevuld met spoelvloeistof en wordt 30 minuten gespoeld met oxaliplatin onder hypertherme condities. Gevolgd door 90 minuten docetaxel onder normotherme condities. De verhoogde temperatuur verbetert de penetratie van de chemotherapie in het weefsel en versterkt het effect van de chemotherapie op de tumorcellen.</p> <p>Op basis van beschikbare literatuur verwacht de onderzoeksgroep dat de behandeling van cytoreductieve chirurgie in combinatie met HIPEC bij patiënten met een maagcarcinoom en synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht de mediane overleving zal stijgen van 10 naar ten minste 18 maanden. Daarnaast verwachten de onderzoekers een verbetering van de kwaliteit van leven en bij een selecte groep patiënten genezing. Tevens zijn er kostenbesparingen omdat minder patiënten behandeld zullen worden met palliatieve systemische chemotherapie.</p>
Start tot einde VT	1 oktober 2017 tot 1 oktober 2022.
Deelnemende centra	NKI-AVL (Amsterdam); Erasmus MC (Rotterdam); UMCG (Groningen); Catharina Ziekenhuis (Eindhoven); UMCU (Utrecht).
Website	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03348150?term=periscope&recrs=ab&rank=2</p> <p>https://www.avl.nl/alles-over-kanker/informatie-over-klinische-studies-trials/trials/maagkanker-periscope-2-studie/</p>

2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (PERISCOPE II) wordt de effectiviteit van de combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en HIPEC vergeleken met de standaardbehandeling (palliatieve systemische chemotherapie en best ondersteunende zorg ⁴³) bij patiënten met een maagcarcinoom en synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. In totaal zullen 106 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 53 behandeld zullen worden met HIPEC. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 36 maanden, de follow-up minimaal 12 maanden en de analyse 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is overleving (na minimaal 12 maanden follow-up).
Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn o.a.: progressievrije overleving, bijwerkingen, kwaliteit van leven, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De oorspronkelijke hypothese is dat de mediane overlevingsduur met ten minste 8 maanden toeneemt (van 4 naar 12 maanden). De nieuwe hypothese zal mogelijk op basis van de nieuwe literatuurgegevens worden bijgesteld naar een toename van 10 naar 18 maanden. Deze hypothese zal – na ontvangst van het statistisch rapport – worden aangepast.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 48 (waarvan 11 in 2020).

⁴³ Indien patiënten de standaardbehandeling ontvangen, hangt het van de behandelde arts en patiënt af of palliatieve systemische chemotherapie wordt ingezet. Bij ~10% van de patiënten zal geen palliatieve systemische chemotherapie ingezet worden.

Titel	CardioMEMS arteria pulmonalis (AP) monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	<p>Chronisch hartfalen NYHA klasse III betreft een kleine subgroep van relatief oude patiënten met een gevorderd stadium van chronisch hartfalen die ondanks de standaardbehandeling (titreren van hartfalen medicijnen en zo nodig het plaatsen van Implanteerbare Cardioverter Defibrillator (ICD)) klachten houden en herhaaldelijk in het ziekenhuis worden opgenomen voor symptomatische exacerbaties van hartfalen door vochtstapeling in de benen, buik of longen. De aandoening wordt verder gekenmerkt door ernstige beperkingen van het lichaamsvermogen; in rust zijn er geen of weinig klachten, maar al bij lichte lichamelijke inspanning ontstaan overmatige vermoeidheid, palpitations of dyspneu.</p> <p>Per jaar zullen circa 300-500 patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen in aanmerking komen voor CardioMEMS PA monitoring. De verwachting is dat deze populatie zal groeien met 2% per jaar door de vergijzing.</p>
Te onderzoeken interventie	<p>Het CardioMEMS PA monitoring systeem (CardioMEMS systeem) bestaat o.a. uit een kleine sensor die permanent geïmplant wordt in een tak van de longslagader (arteria pulmonalis = PA). De sensor wordt via een rechtzijdige katheterisatie via de lies ingebracht. Met deze sensor kan de druk in de longslagader gemeten worden. Hiermee kan de cardioloog de vullingsdruk in de linkerhartkamer afleiden, welke het centrale aangrijpingspunt is van de meeste hartfalen medicamenten (diuretica). Op basis hiervan krijgt de behandelaar een handvat om de behandeling voor hartfalen individueel af te stemmen op afstand (tele-monitoring) / bij de patiënt thuis en kan de cardioloog direct ingrijpen wanneer de vullingsdruk is verhoogd i.p.v. te wachten op de klinische symptomen die zich over het algemeen pas laat manifesteren. Daarnaast kan het effect van een medicatie aanpassing direct worden waargenomen.</p>
Start tot einde VT	1 april 2019 tot 1 april 2023.
Deelnemende centra	<p>Erasmus MC (Rotterdam), UMCU (Utrecht), UMCG (Groningen), MUMC (Maastricht), LUMC (Leiden), AMC en VUmc (Amsterdam), Isala Klinieken (Zwolle), St. Antonius ziekenhuis (Nieuwegein), Onze Lieve Vrouwen Gasthuis (Amsterdam), HAGA ziekenhuis (Den Haag), Albert Schweitzer ziekenhuis (Dordrecht), Spaarne ziekenhuis (Haarlem), Alrijne ziekenhuis (Leiden), Scheper ziekenhuis (Emmen), Meander MC (Utrecht), Noordwest ziekenhuisgroep, Maasstad ziekenhuis (Rotterdam), Catherina ziekenhuis (Eindhoven), Ziekenhuisgroep Twente (Twente), VieCuri (Venray), Medisch Centrum Leeuwarden (Leeuwarden), Jeroen Bosch Ziekenhuis ('s Hertogenbosch), Medisch Spectrum Twente (Twente) en het Radboudumc (Nijmegen)</p> <p>Alleen monitoring van patiënten bij wie CardioMEMS is geïmplant: Maxima Medisch Centrum (Eindhoven), Ikazia ziekenhuis (Rotterdam)</p>
Website	https://www.erasmusmc.nl/patientenzorg/artikelen/cardioms-new-treatment-heart-failure

2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	<p>Het hoofdonderzoek betreft een open-label gerandomiseerd onderzoek (1:1) waarin CardioMEMS PA monitoring (met een gedetailleerd leidraad voor de behandeling) toegevoegd aan de standaardbehandeling wordt vergeleken met alleen de standaardbehandeling⁴⁴ bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse III die in de laatste 12 maanden ten minste één ziekenhuisopname hebben gehad voor hartfalen. In totaal zullen 340 patiënten deelnemen aan dit onderzoek waarbij bij 170 het CardioMEMS systeem geïmplant wordt.</p> <p>Daarnaast is er een leercurve voor 15 centra die nog geen ervaring hebben met het CardioMEMS systeem. Hieraan zullen in totaal 30 patiënten deelnemen. Deze groep patiënten wordt apart geanalyseerd.</p> <p>De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 24 maanden, de follow-up minimaal 12 maanden en de analyse 6 maanden.</p>
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is kwaliteit van leven (na minimaal 12 maanden follow-up).
Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn: (reductie in) het aantal ziekenhuisopnamen door hartfalen, apparaat en systeem gerelateerde complicaties, sensorfalen, sterfte (ongeacht de oorzaak), overleving buiten het ziekenhuis (dagen), aantal opnamedagen in het ziekenhuis, aantal ziekenhuis-presentaties, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat de gemiddelde kwaliteit (gemeten met de KCCQ) van leven score met ten minste 6 punten verbetert in de interventie- t.o.v. de controlegroep, mede door een afname van het aantal ziekenhuisopname door hartfalen.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek (incl. leercurve): 193 (waarvan 99 in 2020).

⁴⁴ De standaardbehandeling bij chronisch hartfalen bestaat uit titratie van hartfalen medicijnen, waaronder bèta-blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) remmers en mineralocorticoïd receptor antagonisten (MRA), zo nodig aangevuld met plaatsing van een ICD.

Titel	Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	<p>Constitutioneel eczeem is een chronische intermitterend, multifactorieel bepaalde huidaandoening. In de acute fase is sprake van erytheem, oedeem en vesiculae; in de chronische fase ziet men lichenificatie en schilfering. De chroniciteit en zichtbaarheid van de huidafwijkingen zorgen, in combinatie met de hevige jeuk en daarmee samenhangende slechte nachtrust, voor een nadelig effect op de kwaliteit van leven.</p> <p>De prevalentie van constitutioneel eczeem wordt wereldwijd geschat op 3-10% bij kinderen en 1-3% bij volwassenen. Hiervan heeft ongeveer 20% matig constitutioneel eczeem en 2-8% ernstig. In 2014 waren er in totaal 9.400 Nederlandse verzekerden met constitutioneel eczeem die gebruik maakten van (antibacteriële) verbandkleding.</p>
Te onderzoeken interventie	<p>Verbandmiddelen worden al decennia lang gebruikt als onderdeel bij de behandeling van constitutioneel eczeem, in aanvulling op de behandeling met zalven/crèmes. Het afdekken van de huid zorgt o.a. voor fixatie van zalven en beter vocht- en warmteregulatie. Daarnaast beschermt het afdekken van de huid tegen verdere beschadiging door krabben en irritatie van textiel. Naast de al langer bestaande verbandmiddelen en verbandpakken, is sinds 2000 verbandkleding met antibacteriële toevoeging (zogenaamde antibacteriële verbandkleding⁴⁵) op de markt gekomen. De toegevoegde biociden hebben als doel de kolonisatiegraad van <i>Staphylococcus aureus</i> terug te dringen.</p>
Start tot einde VT	1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023.
Deelnemende centra	Erasmus MC (Rotterdam), St. Antonius Ziekenhuis (Nieuwegein), UMCG (Groningen), UMCU (Utrecht) en Amsterdam UMC (locatie VUmc).
Website	www.vmce.nl/abc
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	<p>Het hoofdonderzoek betreft een enkel-blind gerandomiseerd onderzoek (1:1:1) waarin Binamed[®] medische zilverkleding en DermaCura[®] antibacteriële verbandkleding worden vergeleken met Binamed[®] zonder antibacteriële toevoeging bij patiënten met matig of ernstig⁴⁶ constitutioneel eczeem. In totaal zullen 165 patiënten in de leeftijd van 0 tot 80 jaar deelnemen aan dit onderzoek waarvan 55 behandeld worden met Binamed[®] medische zilverkleding en 55 DermaCura[®] antibacterieel verbandkleding.</p> <p>De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 24 maanden, de follow-up maximaal 12 maanden en de analyse 6 maanden.</p>
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is Eczema Area and Severity Index (EASI) (gedurende 12 maanden follow-up). ⁴⁷

⁴⁵ In het onderzoek zal Binamed[®] medische zilverkleding (BAP Medical) en DermaCura[®] antibacterieel verbandkleding (chitosan toevoeging) gebruikt worden.

⁴⁶ Matig of ernstig constitutioneel eczeem wordt gedefinieerd als: 1) een diagnose constitutioneel eczeem gesteld met de criteria van Williams et al en 2) een ernst op de Eczema Area Severity Index van (EASI) > 6,0 (Chopra et al. 2017)

⁴⁷ Gecorrigeerd voor verschillen in baseline en gemeten op verschillende tijdstippen.

Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn: Patient Oriented Eczema Measure (POEM); afname van corticosteroïd zalf/crème gebruik; mate van impetiginisatie van het eczeem (op basis van de investigator global assessment en patiënt global assessment); de mate van jeuk (gemeten met de VAS); de mate van slapeloosheid (gemeten met de VAS); de mate van tevredenheid en therapietrouwheid; graad van kolonisatie; kwaliteit van leven (gemeten met ziekte specifieke en generieke vragenlijsten); complicaties (incl. zilverexcretie in urine); budgetimpact en kosteneffectiviteit. Later toegevoegd: aantal opvlammingen (gemeten aan de hand van goed-gecontroleerde en totaal-gecontroleerde weken); de mate van pijn (gemeten met de VAS); mate van last van het eczeem; impact gezin en familieleden (gemeten met DFI en FDLQI vragenlijst); mate van opvoedingsbelasting.
Hypothese	De hypothese is dat de gemiddelde EASI score verbetert met ten minste 6,6 punten in de interventie- t.o.v. de controlegroep.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 24 (allen in 2020).

Titel	Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis (AxSpA) met ernstige functionele beperkingen
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	AxSpA is een chronische, systemische aandoening die vooral gekenmerkt wordt door ontstekingen en botvorming van het axiale skelet. Symptomen die het meest voorkomen zijn pijn (met als voornaamste symptoom rugpijn), stijfheid van de gewrichten en vermoeidheid. Door toenemende beperkingen in de mobiliteit van de wervelkolom, alsmede de vaak optredende comorbiditeiten, ervaren patiënten met AxSpA aanzienlijke beperkingen in activiteiten en participatie en daardoor een afname van de kwaliteit van leven. Volgens de onderzoeksgroep komen op dit moment circa 5% van de patiënten met AxSpA in aanmerking voor langdurige fysiotherapie (n=1.000). Maar de verwachting is dat door verbeterde medicamenteuze behandelingen het aantal patiënten met AxSpA die langdurige actieve fysiotherapie of oefentherapie nodig heeft minder zal worden in de komende decenia.
Te onderzoeken interventie	De te onderzoeken interventie is langdurige actieve fysiotherapie of oefentherapie toegevoegd aan best ondersteunende zorg ⁴⁸ . De behandeling bestaat uit functionele oefeningen, aerobic oefeningen, spierkrachttraining en flexibiliteit / gewricht bewegingsoefeningen in combinatie met voorlichting, advisering en instructies én zelfmanagementondersteuning (incl. een beweegplan). De opbouw en frequentie is afhankelijk van de ziekteactiviteit, gewrichtsschade en eventuele comorbiditeiten van de patiënt. De interventie wordt thuis of in de (fysio)praktijk gegeven onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut. De onderzoeksgroep verwacht dat patiënten gemiddeld 52 fysio- of oefentherapie sessies per jaar nodig zullen hebben.
Start tot einde VT	1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023.
Deelnemende centra	Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Het LUMC zal alle declaraties voor de geleverde behandelingen indienen bij de zorgverzekeraars en terugbetalen aan de deelnemende centra. In principe kunnen alle fysio- en/of oefentherapiepraktijken in Nederland deelnemen aan het onderzoek. Praktijken die gaan deelnemen aan het onderzoek zullen een samenwerkingsovereenkomst afsluiten met het LUMC.
Website	https://reumanederland.nl/reuma/onze-themas/onderzoek-oefentherapie-bij-ra-en-axiale-spa
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek betreft een single blinded, gerandomiseerd (1:1), vergelijkend onderzoek waarin de effectiviteit van langdurige actieve fysiotherapie toegevoegd aan best ondersteunende zorg wordt vergeleken met die van best ondersteunende zorg alleen bij patiënten met AxSpA met ernstige functionele beperkingen. In totaal zullen 215 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 108 patiënten (in de interventie-arm) direct actieve fysiotherapie krijgen en 107 patiënten (in de controle-arm) eerst best ondersteunende zorg krijgen en na 52 weken actieve fysiotherapie. De periode voor inclusie van de patiënten in

⁴⁸ Deze behandeling bestaat uit geneesmiddelen (o.a. NSAID's en biologicals), bewegingsadvies en bewegen zonder supervisie.

	het hoofdonderzoek is 24 maanden, de follow-up minimaal 12 maanden en de analyse 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is patiënt specifieke klachten (PSK) 12 maanden na de start van de behandeling.
Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn: fysiek functioneren van de patiënt (zoals gemeten met de PROMIS en BASFI), 6-minuten looptest, kwaliteit van leven (gem eten met de SF-36 en EQ-5D), complicaties, behandelbeoordeling (incl. frequentie, intensiteit, type en tijdsduur), percentage patiënten dat de behandeling staakt (incl. reden voor staken), ervaren verbetering, tevredenheid, zorggebruik in de tweede- en derde lijn (incl. aantal bezoeken en duur opname), budgetimpact en kosteneffectiviteit. Deze uitkomstmaten worden ook bij 26 weken gemeten (met uitzondering van de PSK). De uitkomstmaten (met uitzondering van de 6 minuten looptest) zullen jaarlijks gemeten worden.
Hypothese	De hypothese is dat na 52 weken de gemiddelde effect size is verbeterd met ten minste 0,5 in de interventie- t.o.v. de controlegroep.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 39 (allen in 2020).

Titel	Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) met ernstige functionele beperkingen
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	<p>RA is een chronische, systemische aandoening die gekenmerkt wordt door ontstekingen van de perifere gewrichten. Daarnaast kunnen ook organen zijn aangedaan (bv. longen, bloedvaten). Symptomen die het meest voorkomen zijn vermoeidheid en pijn en stijfheid van de gewrichten. Bij een chronisch verloop met remissies en exacerbaties kunnen op termijn misvormingen en standsafwijkingen van de aangedane gewrichten ontstaan. Dit kan resulteren in ernstige lichamelijke beperkingen en soms zelfs rolstoelafhankelijkheid.</p> <p>Volgens de onderzoeksgroep komen op dit moment circa 5% van de patiënten met RA in aanmerking voor langdurige fysiotherapie (n=4.000). Maar de verwachting is dat door verbeterde medicamenteuze behandelingen het aantal patiënten met RA die langdurige actieve fysiotherapie of oefentherapie nodig heeft minder zal worden in de komende decenia.</p>
Te onderzoeken interventie	<p>De te onderzoeken interventie is langdurige actieve fysiotherapie of oefentherapie toegevoegd aan best ondersteunende zorg⁴⁹. De behandeling bestaat uit functionele oefeningen, aerobic oefeningen, spierkrachttraining en flexibiliteit/ gewricht bewegingsoefeningen in combinatie met voorlichting, advisering en instructies én zelfmanagementondersteuning (incl. een bewegplan). De opbouw en frequentie is afhankelijk van de ziekteactiviteit, gewrichtsschade en eventuele comorbiditeiten van de patiënt. De interventie wordt thuis of in de (fysio)praktijk gegeven onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut.</p> <p>De onderzoeksgroep verwacht dat patiënten gemiddeld 52 fysio- of oefentherapie sessies per jaar nodig zullen hebben.</p>
Start tot einde VT	1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023.
Deelnemende centra	<p>Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Het LUMC zal alle declaraties voor de geleverde behandelingen indienen bij de zorgverzekeraars en terugbetalen aan de deelnemende centra.</p> <p>In principe kunnen alle fysio- en/of oefentherapiepraktijken in Nederland deelnemen aan het onderzoek. Praktijken die gaan deelnemen aan het onderzoek zullen een samenwerkingsovereenkomst afsluiten met het LUMC.</p>
Website	https://reumanederland.nl/reuma/onze-themas/onderzoek-oefentherapie-bij-ra-en-axiale-spa
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	<p>Het hoofdonderzoek betreft een single blinded, gerandomiseerd (1:1), vergelijkend onderzoek waarin de effectiviteit van langdurige actieve fysiotherapie toegevoegd aan best ondersteunende zorg wordt vergeleken met die van best ondersteunende zorg alleen bij patiënten met RA met ernstige functionele beperkingen. In totaal zullen 215 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 108 patiënten (in de interventie-arm) direct actieve fysiotherapie krijgen en 107 patiënten (in de controle-arm) eerst best ondersteunende zorg krijgen en na 52 weken actieve</p>

⁴⁹ Deze behandeling bestaat uit geneesmiddelen (o.a. NSAID's en biologicals), bewegingsadvies en bewegen zonder supervisie.

	fysiotherapie. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 24 maanden, de follow-up minimaal 12 maanden en de analyse 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is patiënt specifieke klachten (PSK) 12 maanden na de start van de behandeling.
Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn: fysiek functioneren van de patiënt (zoals gemeten met de PROMIS en HAQ-DI), 6-minuten looptest, kwaliteit van leven (gemeten met de RAQoL, SF-36 en EQ-5D), complicaties, behandelbeoordeling (incl. frequentie, intensiteit, type en tijdsduur), percentage patiënten dat de behandeling stakt (incl. reden voor staken), ervaren verbetering, tevredenheid, zorggebruik in de tweede- en derde lijn (incl. aantal bezoeken en duur opname), budgetimpact en kosteneffectiviteit. Deze uitkomstmaten worden ook bij 26 weken gemeten (met uitzondering van de PSK). De uitkomstmaten (met uitzondering van de 6 minuten looptest) zullen jaarlijks gemeten worden.
Hypothese	De hypothese is dat na 52 weken de gemiddelde effect size is verbeterd met ten minste 0,5 in de interventie- t.o.v. de controlegroep.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 67 (allen in 2020).

Titel	Nusinersen (Spinraza®) bij patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) die ouder zijn dan 9,5 jaar
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	SMA is een ernstige spierziekte met een grote variatie in ernst. Voor klinisch gebruik wordt SMA onderverdeeld in 4 typen (met daarbinnen weer verschillende subtypen) die deze ernst ten tijde van de diagnose weergeven, gebaseerd op de leeftijd waarop de eerste symptomen optreden en de bereikte motorische functie/mijlpalen. ⁵⁰ Deze typen zijn geen discrete aandoeningen: de ernst van SMA is een spectrum. SMA is een ernstige, progressieve spierziekte die onder andere kan leiden tot sterk verminderde mobiliteit, verkromming van de wervelkolom, verlies van de arm- en handfuncties en verlamming van de ademhalingsspieren. In het standpunt uit 2018 ⁵¹ is het Zorginstituut uitgegaan van een ziektelast van >0,7 voor patiënten met SMA type 2 en 3. De onderzoeksgroep schatte in 2019 dat circa 290 patiënten in aanmerking zouden komen voor deelname aan het hoofdonderzoek. Naar verwachting zijn dit voornamelijk patiënten met SMA type 2 en 3.
Te onderzoeken interventie	De te onderzoeken interventie is nusinersen. De aanbevolen dosis is 12 mg (5 ml) per toediening als een intrathecale bolusinjectie. Behandeling start met 4 oplaaddoses op dag 0, 14, 28 en 63. Daarna volgt een onderhoudsdosis elke 4 maanden. De noodzaak om de behandeling voort te zetten moet regelmatig worden herbeoordeeld en op individuele basis worden overwogen, afhankelijk van de klinische presentatie van de patiënt en diens respons op de behandeling.
Start tot einde VT	1 januari 2020 tot 1 januari 2027.
Deelnemende centra	Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU).
Website	NVT.
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek betreft een niet-geblindeerd, enkel-armig, prospectief observationeel onderzoek naar de effectiviteit van nusinersen. De effectiviteit van nusinersen zal vergeleken worden met het natuurlijke beloop. Het natuurlijke beloop wordt bepaald met gegevens van een (historisch) Nederlands cohort. Aan het hoofdonderzoek zullen naar verwachting maximaal 290 SMA patiënten deelnemen. Dit zijn voornamelijk patiënten met SMA type 2 en 3. Alle patiënten zullen behandeld worden met nusinersen. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 24 maanden, de follow-up minimaal 48 maanden en de analyse 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat bij patiënten met een Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) score van ≥ 5 punten is: de afname in de HFMSSE 4 jaar na de start van de behandeling. Bij de (relatief) kleiner groep patiënten met een HFMSSE score van minder dan 5 punten is de primaire uitkomstmaat: de Revised Upper Limb Module (RULM).

⁵⁰ SMA type 1 = symptomen treden op voor 6 maanden, leert niet zitten; SMA type 2 = symptomen treden op tussen 6-18 maanden, leert zitten; SMA type 3 = symptomen treden op na maand 18, leert los lopen; SMA type 4 = symptomen van spierzwakte treden op volwassen leeftijd.

⁵¹ Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/02/07/pakketadvies-nusinersen-spinraza-voor-de-behandeling-van-spinale-musculaire-atrofie-sma>

Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn: functioneren van het bovenlichaam (gemeten met de RULM), kwaliteit van leven (gemeten met de EQ-5D, SF-36, PedsQL, SMA-FRS en vermoeidheid-vragenlijst), vermoeidbaarheid (gemeten met de ES9HPT, ESBBT en ESWT), bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat 4 jaar na de start van de behandeling de gemiddelde jaarlijkse verandering op de primaire uitkomstmaten minimaal 75% remming van de verslechtering laat zien ten opzichte van het natuurlijk beloop.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met het hoofdonderzoek, maar met een kortere follow-up. Dit onderzoek zal naar waarschijnlijk begin 2022 starten.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 111 (allen in 2020). Nevenonderzoek: 0.

Titel	Hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) toegevoegd aan primaire debulking bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Stadium III ovariumcarcinoom is een ernstige aandoening, waarbij er sprake is van uitbreiding van de ziekte naar het buikvlies buiten het bekken. In eerste instantie ondergaan patiënten een operatie, met als doel het tumorweefsel te verwijderen. Wanneer (bijna) al het tumorweefsel wordt verwijderd, spreekt men van een complete of bijna complete primaire debulking. Dit is gunstig, maar ook na een complete of bijna complete primaire debulking blijft de prognose somber: circa de helft van de patiënten overlijdt binnen 4 jaar, en de ziekte keert terug bij ongeveer de helft van de patiënten na 1,5 jaar. In Nederland komen jaarlijks circa 150 patiënten in aanmerking voor de toevoeging van HIPEC aan een (bijna) complete primaire debulking.
Te onderzoeken interventie	De te onderzoeken interventie is spoeling met verwarmde chemotherapie (HIPEC), toegevoegd aan een (bijna) complete primaire debulking. Tijdens de operatie wordt (bijna) alle tumorweefsel verwijderd uit de buik. Hierna wordt de buik gevuld met 0,9% NaCl en verwarmd tot 40 graden Celsius. Vervolgens wordt aan deze oplossing 100 mg/m ² cisplatin toegevoegd en wordt de buik gedurende 90 minuten gespoeld. De verhoogde temperatuur verbetert de penetratie van de chemotherapie in het weefsel en versterkt het effect van de chemotherapie op de tumorcellen. Na de operatie krijgt de patiënt nog 6 kuren aanvullende chemotherapie.
Start tot einde VT	1 januari 2020 tot 1 januari 2027.
Deelnemende centra	Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Erasmus Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Groningen, Leids Universitair Medisch Centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Radboud Universitair Medisch Centrum, Amsterdam Universitair Medisch Centrum (locatie AMC), Catharina Ziekenhuis Eindhoven en Medisch Spectrum Twente. Frankrijk: L'institut du Cancer de Montpellier
Website	https://www.nvog.nl/organisatie/pijler-oncologie/dgog/studies/ovhipec-2-2/; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03772028
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek betreft een internationaal, multicenter, niet-geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek waarin de effectiviteit van de toevoeging van HIPEC aan een (bijna) complete primaire debulking wordt vergeleken met die van een (bijna) complete primaire debulking alleen bij patiënten met stadium III ovariumcarcinoom. Alleen patiënten met een complete of bijna-complete primaire debulking komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek, omdat men verwacht dat HIPEC maar tot maximaal 3 mm in het weefsel doordringt. Na de operatie krijgen alle patiënten 6 kuren chemotherapie. Aan het onderzoek zullen in Nederland naar verwachting 438 patiënten met stadium III ovariumcarcinoom deelnemen waarvan 219 patiënten HIPEC zullen krijgen. Circa 100 patiënten zullen in het buitenland geïnccludeerd en

	behandeld worden, waardoor in totaal 538 patiënten zullen deelnemen aan het onderzoek. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 60 maanden, de follow-up minimaal 12 maanden en de analyse 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is overleving.
Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn: recidiefvrije overleving, tijd tot starten van de eerste behandeling na recidief, kwaliteit van leven (gemeten met ziektespecifieke (EORTC QLQ-CR30, QLQ-OV28, QLQ-CR29) en generieke (EQ-5D-5L) vragenlijsten), toxiciteit/complicaties, budgetimpact, kosteneffectiviteit en translationele eindpunten
Hypothese	De hypothese is dat gedurende de follow-up het overlijdensrisico klinisch relevant lager is ($HR \leq 0,67$) in de interventie- t.o.v. de controlegroep.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 19 (allen in 2020).

Bijlage 2: Reacties van partijen

Beste mevrouw Schelleman,

Hartelijk dank voor uw rapport.
Deze is voorgelegd aan onze leden.
Zij hebben geen aanvullingen of commentaar.

Met vriendelijke groet,



Zorgverzekeraars Nederland
Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST

Geachte mevrouw Schelleman, beste Hedi,

Hartelijk dank voor de mogelijkheid als Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen om te reageren op de voortgangsrapportage Voorwaardelijke Toelating. We hebben echter geen specifieke punten. Meer in het algemeen willen we graag nog een keer benadrukken dat de stringente randvoorwaarden waaronder geneesmiddelenbedrijven kunnen deelnemen aan de subsidieregeling deze regeling weinig aantrekkelijk maakt. Met name de verantwoording per aanvraag (middel) van de totale uitgaven wordt gezien als onoverkomelijke prijstransparantie. De regeling wordt mede daarom vaker gezien als een extra belemmering dan een extra kans om veelbelovende geneesmiddelen sneller bij de patiënt te krijgen.

Met vriendelijke groet,



Prinses Beatrixlaan 548-550
2595 BM Den Haag

Postbus 11633
2502 AP Den Haag

vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl



Aan: Zorginstituut Nederland
T.a.v. mevrouw H. Schelleman, PhD
Willem Dudokhof 1,
1112 ZA DIEMEN

Tevens per e-mail hschelleman@zinl.nl

Mercatorlaan 1200
Postbus 20057
3502 LB Utrecht
(088) 505 34 34

Datum: 22 maart 2021

Onze referentie:

Uw referentie:

Onderwerp Consultatie voorwaardelijke toelating tot het
basispakket voortgangsrapportage verslagjaar 2020

www.demedischspecialist.nl
info@demedischspecialist.nl

KvK nummer 40483480

Geachte mevrouw Schelleman, Beste Hedi,

Graag reageer ik in deze brief op de concept voortgangsrapportage over de trajecten voorwaardelijke toelating (VT) tot het basispakket, die u in uw e-mail van maandag 22 februari aan ons heeft voorgelegd. Wij hebben naar aanleiding van de mail onze achterban geraadpleegd.

Onderstaand vindt u een overzicht van de ontvangen reacties per onderwerp.

Percutane transforaminale endoscopische discectomie (PTED) bij de behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom (LRS) bij lumbale hernia

Reactie Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN): Het bestuur van de NVvN heeft kennis genomen van de voortgangsrapportage van het Zorginstituut (ZIN). De NVvN is samen met de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) en Dutch Spine Society (DSS) betrokken bij het VT-traject Percutane transforaminale endoscopische discectomie (PTED) bij de behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom (LRS) bij lumbale hernia. In de voortgangsrapportage staat vermeld dat er een overgangssituatie geldt totdat een tripartiet vastgesteld waarborgendocument is opgeleverd. In de rapportage geeft u aan dat verwachting is dat partijen dit document vóór 1 juli 2021 opleveren. Deze datum is niet afgestemd met de NVvN, NOV en DSS, maar is eenzijdig vastgesteld door het ZIN. De NVvN en NOV hadden als vereiste om eerst inzage te krijgen in de peer reviewed resultaten van de studie, voordat wij konden starten met het opstellen van een waarborgendocument. In overleg met het ZIN zijn wij overeengekomen dat wij toch alvast zullen starten met het opstellen van het waarborgendocument. Daar staat tegenover dat het ZIN heeft toegezegd de tariefstelling van de PTED met de NZa te bespreken. DSS heeft inmiddels een commissie samengesteld bestaande uit enkele orthopeden en neurochirurgen om het waarborgendocument op te stellen. Echter willen wij nogmaals aangeven dat het waarborgendocument niet zal verschijnen zonder dat de resultaten openbaar zijn. Het tijdspad is afhankelijk van de publicatie van de data in een peer reviewed tijdschrift.

Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoomna complete resectie

Reactie Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH): Het onderzoek naar de effectiviteit/toegevoegde waarde van dendritische celtherapie bij melanoom is door de onderzoekers zelf stopgezet vanwege

- 1) inmiddels bewezen effectief alternatief van immunotherapie welke ook zijn toegelaten tot het basispakket en
- 2) geen verschil tussen onderzochte therapie en placebo bij interim analyse.



Waarom dan toch dit VT-traject helemaal tot het einde afronden, inclusief dubbele eindrapportage van onderzoeksgroep en ZIN? Wij denken dat beide partijen hun tijd en energie nuttiger kunnen besteden.

Hypertherme intraperitoneale chemotherapie toegevoegd aan primaire debulking bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom

Reactie Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG): Het verslag en het advies zijn wat ons betreft helder geformuleerd. Een hele belangrijke notie hierbij is wel dat het afwachten is hoe de COVID-19 epidemie de inclusie verder gaat beïnvloeden. Wij zien wel bereidheid van centra om te includeren, maar de capaciteit is echt een beperkende factor. Dit vinden wij een belangrijk signaal om mee te geven.

Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV

Reactie NVVH: Om het beoogde aantal inclusies alsnog te halen krijgt de onderzoeksgroep 6 maanden extra van ZIN voor inclusie, terwijl er door de onderzoeksgroep zelf is aangegeven 9 maanden nodig te hebben. Het lijkt ons logisch om dat gelijk te trekken.

Algemene punten

In lijn met bovenstaande reactie van de NVOG hebben diverse wetenschappelijke verenigingen aangegeven dat de inclusie waarschijnlijk (nog verder) vertraagd zal zijn door COVID-19.

Van onderstaande verenigingen hebben we bericht ontvangen dat zij geen op- of aanmerkingen hebben (een aantal van deze verenigingen is ook niet betrokken bij de onderwerpen uit de voortgangsrapportage):

- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVvP)
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA)
- Vereniging voor Sportgeneeskunde (VSG)
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)
- Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO)
- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF)
- Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvAKI)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)



Ik ontvang graag een terugkoppeling van de wijze waarop bovenstaande reacties worden verwerkt. Mochten er vragen zijn naar aanleiding van bovenstaande punten, dan kunt u contact met mij opnemen via het mailadres zorginstituut@demedischspecialist.nl.

Ik zie graag de definitieve versie van het rapport graag tegemoet.

Met vriendelijke groet,

Eline Oud
Projectmedewerker