Zorginstituut Nederland

> 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

2019014910

Datum 19 maart 2019
Betreft Voorwaardelijke toelating tot het basispakket
Voortgangsrapportage verslagjaar 2018

Onze referentie 2019014910

Geachte heer Bruins,

Graag bied ik u hierbij de voorwaardelijke toelating voortgangsrapportage verslagjaar 2018 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 2018 betreffende de trajecten die toen gaande waren.

Bij de volgende trajecten verloopt de inclusie niet naar verwachting:
1 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV;
2 Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie;
3 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage;
4 Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker.

Bij al deze vier onderwerpen is er bij patiënten (nog steeds) een grote behoefte aan een behandeling met de betreffende interventie. Wij verwachten dat bij de onder 1, 2 en 3 genoemde trajecten met het lopende onderzoek de pakketvraag beantwoord kan worden binnen de maximale periode van voorwaardelijke toelating (7 jaar), mits de periode van voorwaardelijke toelating verlengd wordt. Daarom adviseren wij u om de duur van deze trajecten te verlengen. Bij het onder 4 genoemd traject adviseren wij u om de ontwikkelingen het aankomende jaar af te wachten voordat u een definitief besluit neemt over dit traject, omdat wij op dit moment nog niet goed kunnen inschatten of het aannemelijk is dat het voorwaardelijke toelatingstraject binnen 7 jaar afgerond kan worden. Indien dit niet haalbaar is, dan kunnen wij binnen de maximale termijn van voorwaardelijke toelating de pakketvraag niet beantwoorden.

Daarnaast adviseren wij u om bij het autologe vettransplantatie traject het budget te verhogen van €1.208.584 naar €1.732.303, omdat het gemiddelde aantal sessies iets hoger ligt dan aanvankelijk verwacht. Door deze budgetverhoging maakt u het mogelijk om de laatste groep patiënten een volledige (i.p.v. onvolledige) borstreconstructie aan te bieden.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
19 maart 2019

Onze referentie
2019014910

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Voorwaardelijke toelating tot het basispakket
Voortgangsrapportage verslagjaar 2018

Datum 13 Maart 2019
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2018037528
Opdrachtgever Contactpersoon	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)
Afdeling	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: deelneming aan onderzoek—10
1.3 Verloop van de voorwaardelijke toelatingstrajecten—10

2 Totstandkoming voortgangsrapportage—13

3 De voorwaardelijke toelatingstrajecten—15
3.1 Inleiding—15
3.2 Behandeling met Fampyra® bij volwassen patiënten met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale—15
3.3 Behandeling met belimumab (Benlysta®) bij volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit en een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling—15
3.4 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie—16
3.4.1 Voortgang hoofdonderzoek (COLOPEC)—16
3.4.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—16
3.4.3 Conclusie m.b.t. de voortgang—17
3.5 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV—17
3.5.1 Voortgang hoofdonderzoek (TIL studie) en nevenonderzoek—17
3.5.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—17
3.5.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—18
3.5.4 Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister—18
3.6 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie—18
3.6.1 Voortgang hoofdonderzoek (BREAST trial)—19
3.6.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—19
3.6.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—19
3.6.4 Conclusie m.b.t. de voortgang—19
3.7 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie—19
3.7.1 Voortgang hoofdonderzoek (PTED-studie) en nevenonderzoek—20
3.7.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—20
3.7.3 Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister—20
3.8 Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie—20
3.8.1 Voortgang hoofdonderzoek (ICON) en nevenonderzoek—21
3.8.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—21
3.8.3 Conclusie m.b.t. de voortgang—21
3.9 Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na

complete resectie—21
3.9.1 Voortgang hoofdonderzoek (MIND-DC) en nevenonderzoek—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—23
3.10 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage—23
3.10.1 Voortgang hoofdonderzoek (No.2-trial) en nevenonderzoek—23
3.10.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—23
3.10.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—24
3.10.4 Conclusie m.b.t. de voortgang—24
3.11 Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker—24
3.11.1 Voortgang hoofdonderzoek (SUBITO) en nevenonderzoek—24
3.11.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—25
3.11.3 Conclusie m.b.t. de voortgang—25
3.12 Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht—25
3.12.1 Voortgang hoofdonderzoek (PERISCOPE II) en nevenonderzoek—26
3.12.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—26
3.12.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—26
3.12.4 Conclusie m.b.t de voortgang—26

4 Kostenbeslag VT-trajecten 2018—29

5 Herinrichting voorwaardelijke toelating—31

6 Reacties van partijen—33
6.1 Reacties van partijen—33

7 Vaststelling rapport—35

8 Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-trajecten—37

Bijlage 2: Reacties van partijen—55

Samenvatting

Uitgangspunt van de Zvw is dat alleen zorg die als effectief en kosteneffectief beschouwd kan worden onderdeel zou moeten uitmaken van het basispakket. Als er geen gegevens zijn over de effectiviteit t.o.v. de standaardbehandeling in Nederland, of de gegevens van onvoldoende methodologische kwaliteit zijn, moet de conclusie volgen dat de betreffende zorg niet conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' is en dat het daarom niet uit het basispakket vergoed mag worden. 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 zorg die uiteindelijk effectiever blijkt te zijn dan de standaardzorg en voor de maatschappij als het gaat om zorg die uiteindelijk even effectief blijkt te zijn maar goedkoper is.

Met name 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. Sinds 1 januari 2012 heeft VWS de mogelijkheid om potentieel veelbelovende zorg die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). De voorwaarde bestaat uit de eis van het verzamelen van gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de zorg. Aan het einde van de periode van VT beoordeelt Zorginstituut Nederland (verder te noemen het Zorginstituut) op basis van de verzamelde gegevens of de zorg al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Valt die beoordeling positief uit dan is de zorg definitief onderdeel geworden van het basispakket; bij een negatieve beoordeling is de zorg niet langer onderdeel van het basispakket.

Op verzoek van VWS brengt het Zorginstituut jaarlijks een rapport uit over de voortgang van de lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten (verder te noemen VT-trajecten). Dit rapport bevat de voortgangsrapportage van het verslagjaar 2018 betreffende de trajecten die toen gaande waren, te weten:

1 Behandeling met Fampyra® bij volwassen patiënten met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale (EDSS);
2 Behandeling met belimumab (Benlysta®) bij volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit en een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling;
3 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie;
4 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV;
5 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie;
6 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie;
7 Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie;
8 Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie;
9 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage;
10 Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium

III borstkanker;
11 Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht.

Samengevat is de voortgang van de VT-trajecten als volgt. De eerste tweegenoemde trajecten zijn inmiddels afgerond. Het Zorginstituut heeft op basis van de internationaal verzamelde gegevens een standpunt ingenomen over 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Met betrekking tot fampridine (Fampyra®) was de conclusie dat het bij volwassen patiënten met multiple sclerose en beperkt loopvermogen niet bewezen beter is dan de gebruikelijke behandeling in Nederland, waardoor dit geneesmiddel per 1 april 2018 niet langer onderdeel is van het basispakket. De intraveneuze toediening van belimumab (Benlysta®) bij volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit voldoet daarentegen wel aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', waardoor deze interventie per 29 maart 2018 onderdeel blijft van het basispakket. Bij de onder drie en zeven genoemde onderwerpen hebben de onderzoeksgroepen, zoals gepland, de laatste patiënt geïncludeerd in het hoofdonderzoek. Het Zorginstituut zal in 2019 de beoordeling van deze interventie-indicatie combinaties afronden. De voortgang bij de onder vijf, zes en elf genoemde onderwerpen is tot nu toe matig tot goed en verwachten de onderzoeksgroepen binnen de resterende inclusieperiode de overige patiënten te kunnen includeren. Wel adviseren wij u om bij onderwerp vijf[1] het budget te verhogen met circa 5 ton. Bij de onder vier[2], acht[3] en negen[4] en genoemde onderwerpen verloopt de inclusie niet zoals gepland. De verwachting is echter wel dat met het lopende onderzoek de pakketvraag beantwoord kan worden binnen de maximale periode van 7 jaar, mits de duur van deze VT-trajecten verlengd wordt. Daarom adviseren wij u om de duur van deze trajecten te verlengen. Bij het onder tien[5] genoemde traject kunnen wij onvoldoende inschatten of het aannemelijk is dat het traject binnen 7 jaar afgerond kan worden. Daarom adviseren wij u om de ontwikkelingen het aankomende jaar af te wachten voordat u een definitief besluit neemt over dit traject.

Het huidige instrument VT wordt omgezet naar een beter toegankelijke en meer effectieve subsidieregeling. In januari 2019 is de subsidieregeling veelbelovende zorg gepubliceerd in de Staatscourant.[6] Met deze regeling blijft de mogelijkheid bestaan om gegevens te verzamelen over de (kosten)effectiviteit van potentieel veelbelovende zorg t.o.v. de standaardbehandeling in Nederland en kan de zorg, indien het bewezen (kosten)effectief is, sneller bij de patiënt komen. De eerste subsidieronde voor het indienen van projectideeën zal midden maart 2019 open gaan en midden mei sluiten. Subsidieaanvragen die voor januari 2019 zijn ingediend én momenteel in behandeling zijn of lopende VT-trajecten zullen volgens het kader van VT worden afgerond.

[1] Borstreconstructie met autologe vet transplantatie.
[2] Tumor infiltrerende lymfocyten bij melanoom stadium IIIC en IV.
[3] Dendritische cel vaccinaties bij melanoom stadium IIIB en IIIC na complete resectie.
[4] Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage.
[5] Percutane transforaminale endoscopische discectomie bij lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia.
[6] https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2019-1444.html

Inleiding

Sinds 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 de eis van 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 niet meer mogelijk om nieuwe subsidieaanvragen in te dienen voor VT. Aanvragen die echter voor deze periode zijn ingediend én momenteel in behandeling zijnde of lopende trajecten zullen volgens het kader van VT worden afgerond.

Dit rapport bevat de voortgangsrapportage betreffende de voorwaardelijke toelatingstrajecten (verder te noemen VT-trajecten) die in 2018 gaande waren. Het gaat dan om de 11 interventies die de minister tot en met 31 december 2018 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket. Mochten wij bij een traject stagnatie in de voortgang van het hoofdonderzoek of relevante ontwikkelingen signaleren die een succesvolle afloop van het VT-traject (kunnen) belemmeren, dan zullen wij daarvan melding maken en, zo nodig, daarop toegesneden voorstellen (tot verbetering of besluitvorming) doen.

Verder bespreken wij in dit rapport kort de vorderingen met betrekking tot de herinrichting van het instrument VT.

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 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 2018 weergegeven. In hoofdstuk 5 vatten wij de vorderingen met betrekking tot de herinrichting van het instrument VT kort samen. Hoofdstuk 6 bevat een samenvatting van de reacties van de partijen aan wie wij het conceptrapport ter consultatie hebben voorgelegd en onze reactie hierop. Hoofdstuk 7 betreft de datum van vaststelling en verzending van dit rapport aan de minister voor Medische Zorg en Sport.

1 Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket

1.1 Achtergrond

Uitgangspunt van de Zvw is dat alleen zorg die als effectief en kosteneffectief beschouwd kan worden onderdeel zou moeten uitmaken van het basispakket. De eis van effectiviteit is expliciet vastgelegd in de wet. De formulering in de wet is dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut heeft als taak om te verduidelijken, desgewenst, of zorg voldoet aan dit criterium.[7] 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 zorg die uiteindelijk effectiever blijkt te zijn dan de standaardzorg en voor de maatschappij als het gaat om zorg die uiteindelijk even effectief blijkt te zijn maar goedkoper is. Met name dus als het gaat om potentieel veelbelovende zorg kan het van belang zijn om, door middel van een tijdelijke vergoeding onder voorwaarden, te bevorderen dat het verzamelen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de zorg voortvarend verloopt.[8] Hierop kan vervolgens een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie volgen. Valt de beoordeling van de effectiviteit positief uit dan is de zorg definitief onderdeel geworden van het basispakket; bij een negatieve beoordeling is de zorg niet langer onderdeel van het basispakket. Het Zorginstituut voert deze beoordeling uit.

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. Hierdoor wordt de interventie waar het om gaat tijdelijk als te verzekeren prestatie opgenomen in het basispakket en krijgen verzekerden gedurende de periode van VT aanspraak op (vergoeding van) de interventie op grond van hun zorgverzekering. Per 1 januari 2019 is de mogelijkheid gestopt om aanvragen in te dienen voor VT. Aanvragen die echter voor deze periode zijn ingediend én momenteel in behandeling zijn of lopende trajecten zullen volgens het kader van VT worden afgerond. De minister van VWS heeft middelen gereserveerd voor de lopende en nog te starten VT-trajecten.

In het Besluit zorgverzekering (Bzv) is bepaald dat de minister voor Medische Zorg en Sport de mogelijkheid heeft om – bij ministeriële regeling – zorg die niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch tijdelijk toe te laten tot het basispakket.[9] Bedoeling is dat gedurende de periode van VT gegevens worden verzameld over de (kosten)effectiviteit van de behandeling.

---

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

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

[9] De mogelijkheid van VT is opgenomen in artikel 2.1, lid 5, van het Bzv en geldt voor geneeskundige zorg, hulpmiddelen en extramurale geneesmiddelen. De termijn bedraagt ingevolge het Bzv maximaal zeven jaar. Volgens de toelichting bij de regelgeving betreffende deze termijn staat dat het uitgangspunt maximaal vier jaar is en dat voor bijzondere gevallen een langere termijn kan gelden.

1.2.2 Verplichting verzekerde: deelneming aan onderzoek

Beslist de minister voor Medische Zorg en Sport tot VT van een bepaalde interventie, dan krijgt de verzekerde aanspraak op deze interventie. De verzekerde moet dan wel aan bepaalde voorwaarden voldoen. Het komt erop neer dat de verzekerde deel moet nemen aan onderzoek om voor vergoeding van de zorg in aanmerking te komen.[10] Dit onderzoek bestaat in ieder geval uit een methodologisch hoogwaardige studie waarmee de (kosten)effectiviteit van de interventie ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke zorg kan worden aangetoond, het hoofdonderzoek. Daarnaast kan een nevenonderzoek worden opgezet voor die verzekerden die niet de mogelijkheid hebben om aan dit hoofdonderzoek deel te nemen.[11] In de praktijk bestaat het hoofdonderzoek meestal uit een gerandomiseerd gecontroleerde trial (RCT) en het nevenonderzoek uit een observationele (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 de voorwaardelijke toelatingstrajecten

De onderzoekers zijn verplicht om twee keer per jaar een bijeenkomst voor een klankbordgroep te organiseren, waaraan de convenantspartijen[12] 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. Deze gegevens gebruikt het Zorginstituut voor dit (jaarlijkse) voortgangsverslag.

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'.[13] 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

---

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

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

[12] 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.

[13] 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.

basisverzekering wordt beëindigd. Het maken van duidelijke afspraken vooraf in het convenant over de vereiste uitkomsten moet ervoor zorgen dat ook een negatief standpunt op draagvlak kan rekenen bij alle partijen.

2 Totstandkoming voortgangsrapportage

De voortgangsrapportage betreft de VT-trajecten die in 2018 gaande waren. Het gaat om 11 interventies die de minister tot en met 31 december 2018 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket, te weten:

1 Behandeling met Fampyra® bij volwassen patiënten met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale (EDSS);
2 Behandeling met belimumab (Benlysta®) bij volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit en een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling;
3 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie;
4 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV;
5 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie;
6 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie;
7 Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie;
8 Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie;
9 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage;
10 Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker;
11 Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht.

Per VT-traject is een klankbordgroep samengesteld die ten minste twee keer per jaar op uitnodiging van de onderzoeksgroep bijeenkomt. In die bijeenkomsten wordt met alle betrokken partijen de voortgang van en bijzonderheden in de uitvoering van het/de onderzoek(en) besproken. Voor dit rapport hebben wij gebruik gemaakt van de – van iedere onderzoeksgroep ontvangen – verslagen van de klankbordbijeenkomsten en een recente update daarvan. 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:

- aanduiding 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 hebben wij 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 de 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 11 VT-trajecten die in 2018 gaande waren. Twee VT-trajecten Fampyra® bij multiple sclerosis en de intraveneuze toediening van Benlysta® bij systemische lupus erythematosus zijn inmiddels afgerond. Wij beperken ons daarom bij deze onderwerpen tot een korte beschrijving van de eindbeoordeling en afwikkeling van het traject.

3.2 Behandeling met Fampyra® bij volwassen patiënten met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale

De minister heeft Fampyra® van 1 april 2016 tot 1 april 2018 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerosis (MS) met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).

Tijdens de periode van VT is een internationaal gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT; genaamd ENHANCE), een internationaal niet-vergelijkende onderzoek (LIBERATE) en Nederlandse niet-vergelijkend onderzoek (Fampridine Treatment Monitoring Program) uitgevoerd naar de effectiviteit van de betreffende interventie bij patiënten met MS met beperkt loopvermogen. Het Zorginstituut heeft op basis van deze resultaten geconcludeerd dat Fampyra® niet bewezen beter is dan de gebruikelijke behandeling (fysiotherapie) in Nederland (in vakjargon: een therapeutische minderwaarde). Dit betekent dat Fampyra® niet bewezen effectief is bij patiënten met MS met beperkt loopvermogen.

Consequentie van het aflopen van de periode van VT en het negatieve standpunt is dat Fampyra® bij patiënten met MS vanaf 1 april 2018 niet langer ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. Een uitgebreide beschrijving van de beoordeling door het Zorginstituut is terug te vinden in het 'Herbeoordelingsrapport fampridine (Fampyra®) voor verbetering van het lopen bij volwassenen met MS met beperkt loopvermogen' van 1 maart 2018.[14]

3.3 Behandeling met belimumab (Benlysta®) bij volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit en een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling

De minister heeft de behandeling met de intraveneuze toediening van belimumab van 1 juli 2015 tot 1 juli 2019 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit en met een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling.

Tijdens de periode van VT is een internationale RCT (genaamd BLISS-SC) gepubliceerd waarin de effectiviteit van de subcutane toediening van belimumab is bepaald. Het Zorginstituut heeft op basis van deze resultaten geconcludeerd dat de subcutane toediening van belimumab voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij de behandeling van volwassen patiënten met auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit ondanks de standaardbehandeling. Op basis van de resultaten van een farmacokinetische modellerings-studie kon verder

[14] https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/03/01/gvs-advies-herbeoordeling-fampridine-fampyra-bij-ms

geconcludeerd worden dat de gemiddelde steady-state concentratie van de subcutane toedieningsvorm vergelijkbaar was met die van de intraveneuze toedieningsvorm. Mede daardoor voldoet de intraveneuze toedieningsvorm ook aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en was het niet meer nodig om het VT-traject te continueren. Daarom hebben wij de minister geadviseerd om het VT-traject vroegtijdig te stoppen. De minister heeft dit advies overgenomen.

De consequentie van het positieve standpunt is dat de subcutane en intraveneuze toediening van belimumab bij volwassen patiënten met auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit ondanks de standaardbehandeling vanaf 29 maart 2018 ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. Een uitgebreide beschrijving van de beoordeling door het Zorginstituut is terug te vinden in het 'Farmacotherapeutisch rapport belimumab (Benlysta®) bij de behandeling van actieve SLE met hoge mate van ziekteactiviteit' van 14 maart 2018.[15]

3.4 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie

De behandeling met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) is van 1 april 2015 tot 1 oktober 2019 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met een coloncarcinoom zonder zichtbare uitzaaiingen in de buikholte (peritonitis metastasen [PM]). Patiënten komen alleen in aanmerking voor de behandeling als zij een hoog risico hebben op het ontwikkelen van PM, oftewel patiënten met een relatief grote tumor (T4 stadium) of geperforeerd coloncarcinoom. In Nederland gaat het om ongeveer 900 patiënten per jaar, waarvan er ongeveer 750 in aanmerking komen voor adjuvante HIPEC.

3.4.1 Voortgang hoofdonderzoek (COLOPEC)

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (COLOPEC) wordt de effectiviteit van adjuvante HIPEC gevolgd door standaard adjuvante systemische chemotherapie vergeleken met alleen systemische chemotherapie bij patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan van een T4 of geperforeerd coloncarcinoom. Het benodigde aantal patiënten voor het hoofdonderzoek van 204[16] is inmiddels bereikt. De follow-up periode van de laatst geïncludeerde is bereikt op 26 oktober 2018. De verwachtte datum dat de eindrapportage bij het Zorginstituut en ZonMw uiterlijk ingediend zal worden, is 31 maart 2019.

Er wordt geen nevenonderzoek verricht. De reden hiervoor is dat adjuvante HIPEC een potentieel toxische therapie is bij nog onbewezen effectiviteit.

3.4.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

De onderzoeksgroep heeft aangegeven dat in 2018 geen studies verschenen zijn over de (kosten)effectiviteit van de toevoeging van adjuvante HIPEC aan de standaardbehandeling bij patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan van een T4 of geperforeerd coloncarcinoom. Wel heeft de onderzoeksgroep op 19 januari 2019 een abstract gepresenteerd van de (voorlopige) onderzoeksresultaten van de COLOPEC studie tijdens het ASCO-GI congres in San Francisco. In de COLOPEC studie was na 18 maanden bij 19% van de patiënten in de HIPEC-arm sprake van peritoneaal recidief en bij 24% van de patiënten in de controle-arm. Er was geen (significant) verschil in peritoneel recidiefvrije overleving (HR=0,80; 95%BI=0,47-1,37).

[15] https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2018/03/29/standpunt-belimumab-subcutaan-benlysta-en-voorwaardelijke-toelating-belimumab-intraveneus-bij-de-behandeling-van-volwassen-patienten-met-sle.

[16] De aanvankelijke groepsgrootte van 176 patiënten is uitgebreid doordat circa 10% van de patiënten in de HIPEC-studiearm al bij exploratie peritoneaal metastasen had en daardoor geen adjuvante HIPEC onderging. De onderzoeksgroep is daarom door gegaan met includeren totdat 88 adjuvante HIPEC's waren uitgevoerd.

3.4.3 Conclusie m.b.t. de voortgang

Het benodigde aantal inclusies in het hoofdonderzoek is bereikt. Vóór 1 april 2019 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 indienen. 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'.

3.5 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 2019 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.
In 2015 verwachtte de onderzoeksgroep dat jaarlijks circa 80 tot 100 patiënten in aanmerking zou komen voor de behandeling met TIL. Door de introductie van eerst nivolumab gevolgd door pembrolizumab en daarna de combinatie van nivolumab+ipilimumab komen er volgens de onderzoeksgroep minder patiënten dan aanvankelijk verwacht in aanmerking voor de behandeling, waarschijnlijk 50 patiënten of minder per jaar.

3.5.1 Voortgang hoofdonderzoek (TIL studie) en nevenonderzoek

De effectiviteit van de behandeling met TIL wordt in een gerandomiseerd onderzoek (TIL studie) vergeleken met die van het geneesmiddel ipilimumab bij volwassen patiënten met inoperabel melanoom stadium IIIC of gemetastaseerd melanoom. Op 31 december 2018 bedroeg het totaal aantal gerandomiseerde patiënten 67[17] van de benodigde 168 patiënten. Het is binnen de geplande inclusieperiode niet gelukt om het benodigde aantal patiënten te includeren. De oorzaken voor het achterblijven van de patiënteninclusie zijn:

- dat patiënten eerst met nivolumab of pembrolizumab worden behandeld;
- de inclusiesnelheid in de Nederlandse en Deense behandelcentra achter liep op de oorspronkelijke planning van zo'n 50 patiënten per jaar; o.a. doordat de patiëntenpopulatie in Nederland en Deenemarken relatief beperkt zijn;
- het behandelcentrum in Engeland onvoldoende financiering had om patiënten met TIL te behandelen, waardoor het tot op heden niet kon deelnemen aan de studie.

De onderzoeksgroep verwacht dat zij alle benodigde patiënten wel kunnen includeren voor 1 januari 2021, doordat:

- de ingediende subsidieaanvraag is gehonoreerd door KWF. Hierdoor is er voldoende financiering om het centrum in Manchester (The Christie Hospital in Manchester) te laten deelnemen aan het onderzoek. Daarnaast kan een centrum in Zwitserland (CHUV in Lausanne) gaan deelnemen aan de studie.

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

3.5.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

De kennis rondom TIL therapie bij melanoom blijft zich ontwikkelen. Momenteel zijn wereldwijd 14 klinische studies open om patiënten te includeren en te behandelen

[17] In totaal, zijn 50 van de 67 patiënten in Nederland geïncludeerd.

met TIL (bij verschillende ziekte stadia en op verschillende manieren). Dit geeft aan dat de interesse en aandacht voor TIL zeer hoog blijft en als een veelbelovende behandelmodaliteit wordt gezien. De TIL studie is het enige onderzoek waarin de TIL behandeling wordt vergeleken met de huidige standaardbehandeling in de tweede lijn, ipilimumab, bij patiënten met een inoperabel stadium IIIC of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom.
In 2018 is een artikel gepubliceerd door Retel et al, waarin een vroeg kosteneffectiviteitsmodel van TIL wordt gepresenteerd. Hierin wordt beschreven dat de TIL behandeling meer QALYs (quality-adjusted life years) lijkt op te leveren vergeleken met ipilimumab (0,45 versus 0,38 QALY's respectievelijk) met lagere geassocieerde kosten. Hierdoor is de verwachting dat de TIL behandeling een meer kosteneffectieve behandeling kan zijn dan ipilimumab bij patiënten met gemetastaseerd melanoom.[18]

3.5.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep realiseert zich dat de huidige inclusiesnelheid achterloopt op de initiële planning. Sinds de laatste voortgangsrapportage is er veel overleg geweest met vier andere centra (Bazel, Heidelberg, Lausanne en Manchester) die geïnteresseerd zijn in deelname aan de studie. Echter, door gebrek aan financiering van de zorg, was deelname aan de TIL studie niet mogelijk. De onderzoeksgroep heeft een drietal subsidieaanvragen ingediend (Anti Cancer Fund, Rising Tide en KWF). Eind december 2018 werd bekend dat KWF de subsidieaanvraag heeft goedgekeurd (totaal €1,3 miljoen). Dit maakt het mogelijk om in het buitenland centra te openen voor inclusie. Daarnaast is de onderzoeksgroep actief om financiële ondersteuning te bewerkstelligen vanuit fondsenwerving. Zonder afronding van de studie zal geen uitspraak gedaan kunnen worden over de plaats en waarde van TIL behandeling binnen het huidig behandelarsenaal en gaat er mogelijk een kans verloren voor een extra behandel lijn voor patiënten met een gevorderd melanoom. De onderzoeksgroep verzoekt daarom om dit VT-traject te verlengen met 3 jaar.

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

De inclusie van de TIL studie loopt vanwege verschillende oorzaken achter op het geplande schema. Eén van de belangrijkste oorzaken voor de lagere inclusiesnelheid was het gebrek aan financiering van de zorg in het buitenland. Doordat KWF een subsidieaanvraag van de onderzoeksgroep heeft goedgekeurd (totaal €1,3 miljoen), kunnen nu buitenlandse centra gaan deelnemen aan de TIL studie. Zonder de resultaten van de TIL studie, kan het Zorginstituut niet beoordelen of TIL al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Aangezien wij niet verwachten dat de standaardbehandeling de aankomende paar jaar zal veranderen én door de deelname van twee buitenlandse centra het VT-traject waarschijnlijk wel binnen 7 jaar afgerond kan worden, adviseren wij u om dit VT-traject te verlengen tot 1 juli 2022.

3.6 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie

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 borstamputatie.

[18] Retel VP, Steuten LMG, Geukes Foppen MH et al. Early cost-effectiveness of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) for second line treatment in advanced melanoma: a model-based economic evaluation. BMC Cancer 2018; 18:895.

3.6.1 Voortgang hoofdonderzoek (BREAST trial)

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek wordt de effectiviteit van AFT[19] vergeleken met de standaardbehandeling (borstimplantaten) bij patiënten die een borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan ter behandeling of ter preventie van borstkanker. Op 31 december 2018 bedroeg het totaal aantal inclusies 158 van de benodigde 196 patiënten. Dit aantal loopt iets achter op planning (160 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht binnen de resterende 9 maanden van de inclusieperiode de overige patiënten te kunnen includeren.

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht. De reden hiervoor is dat AFT vooralsnog niet bewezen (kosten)effectief is t.o.v. de huidige alternatieve reconstructietechnieken én er voldoende aanbod is van alternatieve reconstructietechnieken die voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3.6.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Bij een recente review van de literatuur werden geen nieuwe studies gevonden waarin de effectiviteit van AFT als volledige borstreconstructie werd onderzocht t.o.v. de standaardbehandeling. Vooralsnog is de BREAST trial de eerste prospectieve gerandomiseerde studie in de wereld die de effectiviteit van AFT vergelijkt met die bij (silicone)prothese reconstructie.

3.6.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep verzoekt om het budget voor dit VT-traject te verhogen met 43% naar €1.732.303. Deze budgetverhoging is noodzakelijk, omdat de oorspronkelijke inschatting van gemiddelde 3 sessies[20] niet voldoende is. Gemiddeld waren 4,3 sessies[21] noodzakelijk bij studiedeelnemers die een volledige borst reconstructie hebben ondergaan. Zonder het aanvullende budget kan de BREAST studie niet gecontinueerd worden, oftewel kunnen niet alle deelnemers een volledige borst reconstructie ondergaan voor de start van de follow-up periode waarin de effectiviteit van de behandeling wordt bepaald. Dit terwijl een steeds grotere groep vrouwen alleen een borstreconstructie met lichaamseigen weefsel (zoals AFT) wenst te ondergaan vanwege de negatieve media-aandacht rondom borstprothesen.

3.6.4 Conclusie m.b.t. de voortgang

Er is nog steeds een grote behoefte bij patiënten voor een behandeling met AFT. Zonder de resultaten van de BREAST trial, kan het Zorginstituut niet beoordelen of AFT als methode voor volledige borstreconstructie al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Aangezien wij verwachten dat de resultaten van de BREAST studie van voldoende kwaliteit zullen zijn voor een pakketbeoordeling, adviseren wij u om het budget van dit VT-traject te verhogen van €1.208.584 naar €1.732.303. Dit extra budget is met name nodig voor kalenderjaar 2020 om patiënten die (al) deelnemen aan de studie een volledige reconstructie te kunnen laten ondergaan.

3.7 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie

Met ingang van 1 januari 2016 tot 1 december 2020 is percutane transforaminale endoscopische discectomie (PTED) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom (LRS) bij lumbale hernia.

[19] In het onderzoek kan met AFT alleen cupmaat A tot en met C worden gereconstructueerd.

[20] Tijdens een sessie wordt het wetweefsel geïnjecteerd.

[21] Op dit moment is het nog niet duidelijk wat de reden(en) is dat de oorspronkelijke inschatting niet correct was. Redenen kunnen zijn dat meer patiënten met cupmaat C deelnemen aan de BREAST trial dan oorspronkelijk verwacht, de afname van het borstvolume tijdens de sessies groter is dan verwacht en/of het succes van de eerste sessie tijdens de operatie kleiner is dan verwacht.

LRS gaat gepaard met veel pijn, beperkt functioneren, lagere kwaliteit van leven en hoog werkverzuim. Vanwege de grote kans op spontaan herstel wordt over het algemeen gedurende 12 weken een conservatief beleid gevoerd alvorens een operatie wordt uitgevoerd. Hernia operaties worden jaarlijks bij circa 11.000 patiënten in Nederland uitgevoerd (meestal met open microdiscectomie).

3.7.1 Voortgang hoofdonderzoek (PTED-studie) en nevenonderzoek

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (PTED-studie) wordt de effectiviteit van PTED vergeleken met open microdiscectomie bij patiënten met LRS bij lumbale hernia. In 2016 en begin 2017 zijn drie chirurgen in de PTED techniek getraind en zij opereren nu zelfstandig. Het totaal aantal inclusies bedroeg op 31 december 2018 304 van de benodigde 382 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning, omdat de laatste patiënt vóór 1 januari 2019 zou zijn geïncludeerd. Daarom gaat de onderzoeksgroep door met includeren tot eind februari 2019. Vanwege de langere inclusieperiode, zal de analyseperiode ingekort worden van 5 naar 3 maanden. In de leercurve zijn 281 van de benodigde 300 patiënten geïncludeerd. In een aanvullende analyse zullen de eerste 120 patiënten van de leercurve[22] toegevoegd worden aan de 304 patiënten van het hoofdonderzoek. De verwachtte datum dat de eindrapportage bij het Zorginstituut en ZonMw ingediend zal worden, is 31 mei 2020. De onderzoeksgroep verwacht op tijd de eindrapportage te kunnen inleveren.

De onderzoeksgroep is nog niet gestart met het nevenonderzoek. Dit onderzoek gaat per 1 maart 2019 van start. In het nevenonderzoek kunnen jaarlijks 175 patiënten met PTED behandeld worden.

3.7.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

De onderzoekers hebben aangegeven dat in 2018 geen nieuwe resultaten van gerandomiseerde studies zijn verschenen over de (kosten)effectiviteit van PTED bij patiënten met lumbale hernia.

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

Het aantal geplande inclusies zal niet worden bereikt in het hoofdonderzoek. Echter, in een aanvullende analyse, zal de onderzoeksgroep patiënten van het hoofdonderzoek samenvoegen met 120 patiënten van de leercurve. In deze analyse zullen meer patiënten geïncludeerd worden dan het benodigde aantal patiënten van 382. De onderzoeksgroep zal vóór 1 juni 2020 het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut en ZonMw indienen. 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' en of de behandeling doelmatig is. Relevant is nog om op te merken dat een eventueel positief standpunt/advies mogelijk gepaard zal gaan met een aantal waarborgen van de beroepsgroepen. Dit zou bijvoorbeeld kunnen bestaan uit kwaliteitseisen voor het trainen van nieuwe chirurgen en/of een set van kwaliteitseisen voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren.

3.8 Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie

Met ingang van 1 januari 2016 tot 1 januari 2020 is occipitale zenuwstimulatie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van

[22] Dit zijn 60 controle-patiënten en bijbehorende 60 patiënten die met de PTED techniek behandeld zijn onder supervisie van dr. Harhangi. Doordat dr. Harhangi de operatie kon overnemen (bv. bij onvoldoende decompressie) verwacht de onderzoeksgroep dat de effectiviteit van de PTED behandeling vergelijkbaar zal bij de patiënten die hebben deelgenomen aan het hoofonderzoek.

medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Clusterhoofdpijn is een relatief zeldzame vorm van hoofdpijn die wordt gekarakteriseerd door zeer zware unilaterale hoofdpijn. De duur van een aanval ligt tussen de 15 en 180 minuten. Patiënten komen in aanmerking voor de behandeling indien zij onvoldoende reageren op de standaardbehandeling. In 2015 schatte de onderzoeksgroep dat jaarlijks circa 53 patiënten in aanmerking zouden komen voor de behandeling met occipitale zenuwstimulatie.

3.8.1 Voortgang hoofdonderzoek (ICON) en nevenonderzoek

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (ICON) wordt de effectiviteit van de toevoeging van occipitale zenuwstimulatie aan de standaardbehandeling vergeleken met alleen de standaardbehandeling bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Op 31 december 2018 bedroeg het totaal aantal gerandomiseerde patiënten: 44 van de benodigde 44 patiënten.[23] Hiermee is – rekening houdend met de 87 patiënten die al voor start van het VT-traject in deze studie waren geïncludeerd – het benodigde aantal patiënten (n=131) behaald. De verwachtte datum dat de eindrapportage bij het Zorginstituut ingediend zal worden, is 31 juni 2019.

Het includeren van patiënten in het (niet-gerandomiseerde) nevenonderzoek is nog niet gestart. De verwachting is dat het nevenonderzoek in 2019 gaat starten na het verkrijgen van een positief oordeel van de METC.

3.8.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

De onderzoekers hebben aangegeven dat er 2018 geen resultaten van gerandomiseerde studies zijn verschenen over de (kosten)effectiviteit van occipitale zenuwstimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn.

3.8.3 Conclusie m.b.t. de voortgang

De inclusie van patiënten in het ICON onderzoek is op tijd afgerond. Vóór 1 juli 2019 zal de onderzoeksgroep het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut indienen. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of de behandeling voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Relevant is nog om op te merken dat een eventueel positief standpunt waarschijnlijk gepaard zal gaan met een aantal waarborgen van de beroepsgroep. Dit zou bijvoorbeeld kunnen bestaan uit een set van kwaliteitseisen voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren en/of een indicatieprotocol waarin omschreven staat welke patiënten in aanmerking komen voor de interventie.

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

Met ingang van 1 april 2016 tot 1 augustus 2021 is de behandeling met dendritische cel vaccinaties voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van melanoom stadium IIIB en IIIC na een complete resectie. Ondanks dat de huidige behandeling[24] 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

[23] Dit onderzoek betreft een voortzetting van een al lopend onderzoek. Voor de start van het VT-traject waren al 87 patiënten geïncludeerd en behandeld. Daardoor hoefde tijdens het VT-traject maar 57 patiënten behandeld te worden. Recent is dit aantal naar beneden bijgesteld (n=44), omdat de drop-out rate veel lager bleek dan verwacht.
[24] De huidige behandeling is resectie.

jaar 300 tot 350 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met een melanoom stadium IIIB en IIIC.

3.9.1 Voortgang hoofdonderzoek (MIND-DC) en nevenonderzoek

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (MIND-DC) wordt de effectiviteit van dendritische cel vaccinaties vergeleken met placebo bij patiënten met stadium IIIB en stadium IIIC melanoom na complete resectie. Op 31 december 2018 bedroeg het totaal aantal inclusies 151 van de benodigde 210 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning, omdat de laatste patiënt vóór 1 oktober 2018 zou zijn geïncludeerd. Op 1 januari is de inclusie gestopt vanwege de komst van een nieuwe standaardbehandeling. De inclusieduur van deze studie heeft dus 3 maanden langer geduurd dan gepland.

De onderzoeksgroep is nog niet gestart met het nevenonderzoek. Vanwege de recente ontwikkelingen in de standaardbehandeling, is de opzet van het nevenonderzoek aangepast. In dit onderzoek zullen nu alleen patiënten geïncludeerd worden die niet met de (voorlopige) standaardbehandeling (nivolumab en/of dabrafenib + trametinib) behandeld kunnen of willen worden. De onderzoeksgroep verwacht in 2019, na goedkeuring van de METC, te kunnen starten met het nevenonderzoek. De onderzoeksgroep verwacht dat dit circa 25 patiënten per jaar willen deelnemen aan dit (niet-vergelijkende) onderzoek.

3.9.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

In 2017 zijn de resultaten van een studie naar adjuvante behandeling met nivolumab gepubliceerd (Weber, NEJM 2017). Deze studie toonde dat nivolumab een verbetering geeft van de recidiefvrije overleving (RFS) bij stadium IIIB/IIIC/IV melanoom patiënten 24 maanden na de behandeling en met minder toxiciteit ten opzichte van ipilimumab. Bij patiënten met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-gemuteerd stadium III melanoom na volledige chirurgische behandeling geeft adjuvante behandeling met dabrafenib en trametinib na een minimale follow-up van 40 maanden een significant langere RFS dan behandeling met placebo. Op basis van een interim-analyse zijn er ook sterke aanwijzingen dat het ook een overlevingswinst geeft (Long, NEJM 2017). Koorts, vermoeidheid en hypertensie zijn de belangrijkste bijwerkingen. Of met deze behandelingen ook (in de definitieve analyse) een verbetering van de overleving wordt bereikt, is nog niet bekend. Deze behandelingen zijn nu (voorlopig) de standaardbehandelingen in Nederland geworden.[25] Echter, zolang de definitieve overall survival (OS) gegevens nog niet zijn gepubliceerd, zijn de adviezen voorlopig (i.p.v. definitief).[26]
Verder geeft pembrolizumab in de adjuvante setting, net als nivolumab, een verbetering in RFS (Eggermont, NEJM 2018) en is het op basis van deze gegevens geregistreerd door de EMA voor deze indicatie. Net als bij nivolumab zijn de overlevingsdata nog niet bekend. Verder heeft de commissie BOM nog geen uitspraak gedaan over pembrolizumab als adjuvante behandeling.

3.9.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

Op dit moment zijn 151 patiënten geïncludeerd in de MIND-DC studie. Omdat nivolumab en de combinatiebehandeling van adjuvante dabrafenib en trametinib nu (voorlopige) standaardbehandelingen in Nederland zijn, is het voor nieuwe patiënten niet meer medisch verantwoord om deel te nemen aan het placebo-gecontroleerde onderzoek. Vooralsnog is de MIND-DC de enige studie in de wereld waarmee bepaald kan worden of dendritische cel vaccinaties effectief is bij patiënten met

[25] https://www.nvmo.org/bom/adjuvante-behandeling-van-het-hoogrisicomelanoom/

[26] https://www.nvmo.org/bom/adjuvant-nivolumab-bij-stadium-iiib-iiic-of-iv-melanoom-na-volledige-chirurgische-resectie/ en https://www.nvmo.org/bom/adjuvant-dabrafenib-in-combinatie-met-trametinib-bij-stadium-iii-melanoom/

stadium IIIB en stadium IIIC melanoom na complete resectie. De behandeling lijkt op dit moment relatief veilig, omdat tot dusver bijna geen (aan de behandeling gerelateerde) ernstige bijwerkingen zijn gemeld. Mogelijk heeft deze behandeling dus minder bijwerkingen dan de huidige standaardbehandelingen. Met het huidige aantal studiedeelnemers is de power bij de primaire analyse 66% en in een aanvullende survivalanalyse 80% als de follow-up wordt verlengd van 2 jaar naar 2 jaar en 9 maanden. De onderzoeksgroep verzoekt daarom de minister om dit VT-traject te verlengen met 12 maanden.

3.9.4 Conclusie m.b.t. de voortgang

Omdat nivolumab en de combinatiebehandeling van adjuvante dabrafenib en trametinib nu (voorlopige) standaardbehandelingen in Nederland zijn geworden voor deze patiëntengroep, is het niet meer medisch verantwoord voor nieuwe patiënten om aan een placebo-gecontroleerde onderzoek deel te nemen. Dit betekent dat er geen nieuwe patiënten meer in het onderzoek geïncludeerd mogen worden. Indien het VT-traject verlengd wordt met 12 maanden, dan wordt het mogelijk om te bepalen of dendritische cel vaccinaties al dan niet (voorlopig) voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk". Daarom adviseren wij u om dit VT-traject te verlengen tot 1 augustus 2022.

3.10 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage

Met ingang van 1 oktober 2016 tot 1 juli 2021 is sacrale neuromodulatie (SNS) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage. 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 en in aanmerking komen voor de behandeling.

3.10.1 Voortgang hoofdonderzoek (No.2-trial) en nevenonderzoek

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek wordt de effectiviteit van SNS toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling vergeleken met alleen de gebruikelijke behandeling bij patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage. Op 31 december 2018 bedroeg het totaal aantal inclusies 41[27] van de benodigde 64 patiënten. Dit aantal loopt iets achter op de planning (52 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht niet binnen de resterende (max. 11) maanden[28] de overige patiënten te kunnen includeren. De belangrijkste oorzaken voor het achterblijven van de inclusie is dat:

- het aantal geschikte patiënten dat in 2016 op de wachtlijst stond lager was dan verwacht;
- het gemiddelde aantal patiënten dat wilde deelnemen aan het onderzoek iets lager was dan verwacht (circa 20 per jaar i.p.v. 25).

Het includeren van patiënten in het (niet-gerandomiseerde) nevenonderzoek is gestart op 30 november 2017. Op 31 december 2018 namen 10 patiënten deel aan het nevenonderzoek.

3.10.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

In 2018 zijn er geen ontwikkelingen geweest in de internationale literatuur met

[27] De eerste patiënt werd op 21 februari 2017 geïncludeerd in de studie.

[28] Indien noodzakelijk, kan deze periode verlengt worden van 5 maanden naar maximaal 11 maanden.

betrekking tot SNS en functionele obstipatie met vertraagde darmpassage. Wel is het onderzoeksprotocol van de No.2-trial in april 2018 gepubliceerd in het International Journal of Colorectal Disease (Heemskerk, et al., 2018).

3.10.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep verzoekt om dit VT-traject te verlengen met zes maanden. De onderzoeksgroep verwacht dat het benodigde aantal patiënten vóór 1 juli 2020 geïncludeerd kan worden. Dit doordat in de afgelopen twee jaar de inclusiesnelheid redelijk constant is geweest (17 tot 24 patiënten per jaar). Daarnaast blijven patiënten interesse tonen voor deelname aan de No.2-trial. Verder is er weinig uitval van patiënten en zijn er tot dusver geen (aan de behandeling gerelateerde) ernstige bijwerkingen gemeld. De huidige deelnemers aan het onderzoek lijken dan ook, zoals verwacht, slechts in beperkte mate aan risico's te worden blootgesteld.

3.10.4 Conclusie m.b.t. de voortgang

De inclusie van patiënten in de No.2-trial loopt achter op het geplande schema. Dit ondanks het inkorten van de follow-up duur van de laatste patiënten van 12 naar 6 maanden. Eén van de belangrijkste oorzaken hiervoor is dat het aantal geschikte patiënten die in 2016 op de wachtlijst stond lager was dan oorspronkelijk verwacht. Zonder de resultaten van de No.2-trial kan het Zorginstituut niet beoordelen of SNS al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Aangezien het aantal inclusies in de afgelopen jaren redelijk stabiel is geweest, wij niet verwachten dat de standaardbehandeling de aankomende paar jaar zal veranderen én met deze snelheid het VT-traject binnen de maximale termijn van 7 jaar afgerond kan worden, adviseert het Zorginstituut u om dit VT-traject te verlengen tot 1 januari 2022.

3.11 Geïntensiveerde, alkylerende 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 geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie voorwaardelijke 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.

3.11.1 Voortgang hoofdonderzoek (SUBITO) en nevenonderzoek

In het internationaal[29], gerandomiseerd onderzoek (SUBITO) wordt de effectiviteit van (adjuvante en neo-adjuvante) geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie vergeleken met die van de standaardbehandeling[30] bij volwassen patiënten (18-65 jaar) met BRCA1-like stadium III borstkanker. Op 31 december 2018 bedroeg het aantal inclusies 41 van de benodigde 174 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (51 patiënten). In Nederland zijn 41 van de benodigde 108[31] patiënten geïncludeerd. Dit aantal loopt ook iets achter op de planning (48 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht niet dat zij binnen de resterende 12 maanden de overige patiënten kunnen includeren. De belangrijkste oorzaken voor het achterblijven van de

[29] Aan het onderzoek nemen Nederlandse en Franse behandelcentra deel.

[30] 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.

[31] Dit aantal is verhoogd. Het oorspronkelijke aantal was 87.

patiënteninclusie zijn:

- de prijsonderhandelingen met de zorgverzekeraars zijn in Nederland moeizaam verlopen, waardoor bij de start van het onderzoek de inclusie trager verliep dan gepland;
- de vertraagde opstart van de studie in Frankrijk vanwege o.a. personeelstekorten. De studie zal naar verwachting in het eerste kwartaal van 2019 aan de centrale autoriteiten voorgelegd worden en zal naar verwachting starten in het tweede kwartaal van 2019;
- het stoppen van de deelname van de Duitse centra vanwege ontoereikende vergoeding van de behandeling. KWF heeft officieel het voorstel van de onderzoeksgroep goedgekeurd om de inclusie van de Duitse patiënten (n=40) te laten vervallen en het vrijgekomen budget in te zetten voor de inclusie van 20 Nederlandse patiënten.

De onderzoeksgroep verwacht, met een verlenging van 1 jaar, de overige patiënten te kunnen includeren mits de inclusie vanuit het buitenland snel op gang komt.

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

3.11.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Er zijn geen nieuwe ontwikkelingen ten aanzien van de effectiviteit van geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie t.o.v. de huidige standaardbehandeling. Wel zijn er lange termijn data beschikbaar gekomen naar het effect van geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie (Rodenhuis, NEJM, 2003). Met een mediane follow-up van 20 jaar worden de eerder gevonden (post-hoc) resultaten dat deze behandeling veelbelovend lijkt bevestigd, namelijk een mogelijk voordeel van deze behandeling bij een subgroep van patiënten met een triple negatief mammacarcinoom en/of tien of meer aangedane lymfeklieren (ESMO 2018, Steenbruggen et al.). Verder werden geen aanwijzingen gevonden voor een hoger risico op secundaire maligniteiten ten opzichte van de standaardbehandeling. Wel werden vaker hypertensie, hoog cholesterol en mogelijk ook wat vaker hartritmestoornissen gezien.
Daarnaast zijn er sterke aanwijzingen dat adjuvant capecitabine van toegevoegde waarde is bij patiënten die na neo-adjuvante chemotherapie geen pathologisch complete respons hebben, met name bij patiënten met een triple negatief mammacarcinoom (Masuda, NEJM, 2017 en Joensuu, Jama Onc, 2017).

3.11.3 Conclusie m.b.t. de voortgang

De inclusie voor het onderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating van geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie is op gang gekomen, maar verloopt vanwege een aantal oorzaken nog niet optimaal. De belangrijkste oorzaak hiervoor is dat de buitenlandse centra nog niet gestart zijn vanwege o.a. personeelstekorten (Frankrijk). De inclusiesnelheid in de Nederlandse centra is dit jaar wel voldoende op gang gekomen. In 2019 zullen wij het aantal inclusies nauwlettend blijven volgen. Dit mede omdat een toename in de inclusiesnelheid noodzakelijk is voordat wij u kunnen adviseren over het al dan niet verlengen van dit VT-traject met 1 jaar.

3.12 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 HIPEC voorwaardelijke toegelaten tot het

basispakket voor de behandeling van patiënten met zowel maagkanker als synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. Bij onbehandelde patiënten met een peritoneaal gemetastaseerd maagcarcinoom is de mediane overleving 3-4 maanden en lijkt de winst van palliatieve systemische chemotherapie (gebruikelijke behandeling) beperkt. De onderzoeksgroep verwachtte in 2016 dat jaarlijks circa 80 patiënten in aanmerking zouden komen voor deze behandeling.

3.12.1 Voortgang hoofdonderzoek (PERISCOPE II) en nevenonderzoek

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (PERISOPE II) wordt de combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en HIPEC vergeleken met de huidige standaardbehandeling (cytoreductieve chirurgie) bij patiënten met maagkanker en synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. Op 31 december 2018 bedroeg het aantal inclusies 17 van de benodigde 106 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (42 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht binnen de resterende 21 maanden de overige patiënten te kunnen includeren.
De belangrijkste oorzaak voor het achterblijven van de patiënteninclusie is:

- de vertraagde opstart van de centra in Nederland waardoor nog niet alle beoogde centra patiënten includeren in het onderzoek.

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

3.12.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Op basis van de in 2018 verschenen literatuur is er volgens de onderzoeksgroep nog steeds geen definitief antwoord op de onderzoeksvraag van de PERISCOPE II studie te geven. De kwaliteit van de gepubliceerde gerelateerde artikelen is te laag en betreft voornamelijk retrospectieve maag-HIPEC series. Hierdoor is het niet mogelijk om met zekerheid conclusies te kunnen trekken over de effectiviteit combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en HIPEC vergeleken met de huidige standaardbehandeling in Nederland.

3.12.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

Voordat de METC besluit of het UMCU mag deelnemen aan het onderzoek is data van 20 patiënten met 90 dagen follow-up noodzakelijk (momenteel zijn er 17 patiënten geïncludeerd). Zodra deze gegevens beschikbaar zijn, zal de Data Safety Monitoring Board (DSMB) een veiligheidsrapportage van deze patiënten maken en vervolgens overleggen met de METC van het NKI-AVL. Als het METC oordeel positief is, dan zou het UMCU kunnen deelnemen aan de studie.
Verder is de voortgang van de PERISCOPE II studie afhankelijk van de bereidheid van medisch specialisten in het land om geschikte patiënten te verwijzen naar één van de aan het onderzoek deelnemende centra. De mogelijkheid voor patiënten om de nog niet-bewezen effectieve HIPEC behandeling in het buitenland te ondergaan (waarbij de HIPEC behandeling zelf door de patiënt wordt betaald) is een potentieel gevaar voor het succes van de PERISCOPE II studie en dus de succes van dit VT-traject. De onderzoeksgroep werkt er hard aan om patiënten te voorzien van juiste berichtgeving (incl. de noodzaak voor een gerandomiseerde setting). De onderzoeksgroep geeft aan dat het van belang is dat betrokken partijen zich houden aan de afspraken in het convenant.

3.12.4 Conclusie m.b.t de voortgang

De voorwaardelijke toelating van HIPEC is eind 2017 gestart. Op dit moment zijn 3 van de 4 Nederlandse centra open voor inclusie van patiënten. Op dit moment is er echter nog geen reden tot ongerustheid, want 2 van 3 centra doen nog niet zo lang mee aan het onderzoek en 1 centrum zal naar verwachting midden/eind 2019 gaan deelnemen aan het onderzoek. Daarom verwacht de onderzoeksgroep nog op tijd

alle patiënten in het hoofdonderzoek te kunnen includeren. In 2019 zal het Zorginstituut het aantal inclusies nauwlettend blijven volgen.

4 Kostenbeslag VT-trajecten 2018

VWS heeft voor de financiering van de VT-trajecten middelen gereserveerd. In de onderstaande tabel geven wij op verzoek van VWS een overzicht van de kosten in 2018 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 2018**
Behandeling met Fampyra® bij volwassen patiënten met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale	**€630,206**[32] hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoeken: €630,206
Behandeling met belimumab van volwassen patiënten met actieve SLE	**€99,600** hoofdonderzoek: €75,000 nevenonderzoek: €24,600
Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij coloncarcinoom	**€0** hoofdonderzoek: €0
Tumorinfiltrerende lymfocyten bij uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV	**€372,000** hoofdonderzoek: €372,000 nevenonderzoek: €0
Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie	**€312.423** hoofdonderzoek: €312.423
Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie	**€104.328**[33] hoofdonderzoek: €104.328 nevenonderzoek: €0
Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie	**€1.700.000** hoofdonderzoek: €1.700.000 nevenonderzoek: €?
Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie	**€1.712.371** hoofdonderzoek: €1.712.371 nevenonderzoek: €0
Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage	**€334.000** hoofdonderzoek: €222.000 nevenonderzoek: €112.000
Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten 18 tot en 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker	**€686,000**[34] hoofdonderzoek: €686,000 nevenonderzoek: €0
Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht	**€175.000** hoofdonderzoek: €175.000

[32] Dit zijn de totale kosten. Er is dus geen rekening gehouden met de budgettaire afspraak tussen VWS en Biogen.

[33] Deze kosten zijn gebaseerd op het verschil in kosten tussen de behandeling met PTED en de behandeling met open microdiscectomie, oftewel de meerkosten van PTED.

[34] Indien rekening wordt gehouden met mogelijk besparingen omdat de standaardbehandeling niet gegeven hoeft te worden, dan zijn de meerkosten €476,000.

5 Herinrichting voorwaardelijke toelating

Demissionair-minister Schippers van VWS streefde met het instrument VT twee doelen na, namelijk: 1) snelle toegang voor verzekerden tot veelbelovende ontwikkelingen en 2) binnen afzienbare tijd duidelijkheid over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de betreffende interventies. Dit wordt gerealiseerd door de veelbelovende behandeling tijdelijk als te verzekeren prestatie aan het basispakket toe te voegen, maar wel met de restrictie dat de verzekerde de zorg alleen vergoed krijgt uit het basispakket als de verzekerde deelneemt aan onderzoek. In het verleden hebben wij en andere partijen geconstateerd dat toelating tot het verzekerde pakket op gespannen voet staat met de vereiste van het doen van goed onderzoek.[35] Op advies van partijen heeft demissionair-minister Schippers in 2017 aangekondigd dat VWS voornemens is om het instrument VT om te zetten in een beter toegankelijke en meer effectieve subsidieregeling gericht op onderzoek naar veelbelovende en mogelijk pakketwaardige interventies.[36] Het bestaande instrument VT zal wel doorlopen voor de VT-trajecten die in dit rapport benoemd staan en maximaal zeven in de voorbereiding zijnde trajecten.

De doelstelling van de minister met de subsidieregeling Veelbelovende Zorg Sneller bij de Patiënt is – evenals bij het instrument VT – het versnellen van de toegang van potentieel veelbelovende zorg, als het voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', via opname in het basispakket.[37] Tevens is het van belang om met deze regeling kleine innoverende partijen (zoals MKBs, start-ups, algemene ziekenhuizen) beter te kunnen ondersteunen bij deze laatste, als complex ervaren, ontwikkelingsstap richting het basispakket. Dit betekent naast financieel ondersteunen, ook goede begeleiding bieden bij het opzetten en uitvoeren van het benodigde onderzoek.

Het is de bedoeling dat deze subsidieregeling binnen enkele jaren een volwaardig programma is dat beter werkt dan het instrument VT. De belangrijkste wijzigingen die de minister voor Medische Zorg en Sport heeft voorgesteld in de procedure t.o.v. het instrument VT:

- Scope onderwerpen beperken: in tegenstelling tot het (huidige) instrument VT richt de subsidieregeling zich niet meer op alle vormen van zorg (incl. geneesmiddelen), maar komen alleen medische technologieën (incl. diagnostiek), hulpmiddelen en specifieke groepen geneesmiddelen (ATMP's en off-label toepassingen van in Nederland geregistreerde geneesmiddelen die al ten minste 7 jaar een marktvergunning hebben) in aanmerking voor subsidie in de nieuwe regeling.
- Voorbereiding vereenvoudigen en doorlooptijd voorbereidingsprocedure halveren: bij het instrument VT dient de te onderzoeken interventie toegankelijk te worden gemaakt voor de gehele populatie met de indicatie voor deze zorg. Hierdoor zijn veel (juridische) waarborgen nodig. Door de toegankelijkheid van de zorg bij de subsidieregeling te beperken tot de onderzoekspopulatie zijn minder juridische stappen nodig (zoals het sluiten van een convenant). Daarnaast kan de subsidie al starten voordat de METC aanvraagprocedure is gestart. Hierdoor kan de voorbereidingstijd tot start

[35] Zie voorwaardelijke toelating tot het basispakket (voortgangsrapportage 2015, 2016 en 2017). Beschikbaar via: https://www.zorginstituutnederland.nl/Verzekerde+zorg/v/voorwaardelijke-toegelaten-zorg.
[36] https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2017/02/21/kamerbrief-over-herinrichting-van-de-regeling-voor-voorwaardelijke-pakkettoelating
[37] https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2018/05/21/kamerbrief-over-subsidieregeling-veelbelovende-zorg-sneller-bij-de-patient

subsidie gehalveerd worden tot ongeveer 1 jaar.

- Twee keer per jaar onderwerpen indienen: bij de nieuwe regeling is het mogelijk om twee keer per jaar een (bottom-up) aanvraag voor financiering in te dienen, in plaats van één keer per jaar bij het huidige instrument. Hierdoor hoeven partijen die net de deadline hebben gemist niet een heel jaar te wachten op de volgende indieningsmogelijkheid. Verder komt de top-down procedure te vervallen.
- Besluitvorming individuele projecten vereenvoudigen: Het Zorginstituut neemt het besluit over het toekennen van de financiering, het starten en eventueel voortijdig stoppen van de financiering van projecten. Om te waarborgen dat onderzoeksgegevens van voldoende kwaliteit worden verzameld voor het beantwoorden van de pakketvraag werkt het Zorginstituut intensief samen met ZonMw.
- Eerst projectidee indienen: bij de nieuwe regeling zal de procedure starten met het indienen van een projectidee en vervolgens een uitgewerkte subsidieaanvraag. Door het projectidee toe te voegen krijgt de adviescommissie veelbelovende zorg (Advezo) de mogelijkheid inhoudelijk advies te geven over o.a. de onderzoeksopzet die gewenst is voor het bepalen van de pakketwaardigheid van de interventie-indicatiecombinatie. Daarnaast kan de commissie de aanvrager een indicatie geven over de kans dat subsidieaanvraag wordt gehonoreerd. Hierdoor kan voorkomen worden dat partijen onnodig veel tijd investeren in het ontwikkelen van een uitgewerkte subsidieaanvraag.
- Partijen ondersteunen: de ambitie van VWS is dat in 2019 een pilot start waarbij een (nog op te richten) onderzoeksadviescentrum kleinere partijen ondersteunt bij het schrijven van de subsidieaanvraag en het opzetten (en eventueel verrichten) van het onderzoek. Het Zorginstituut en ZonMw kunnen (kleinere) partijen die extra hulp nodig hebben doorverwijzen naaro.a. dit onderzoeksadviescentrum.

In januari 2019 is de nieuwe regeling gepubliceerd in de Staatscourant.[38] In dit document staat de procedure en de criteria waar een interventie-indicatie combinatie aan moet voldoen om in aanmerking te kunnen komen voor subsidie. De eerste subsidieronde voor het indienen van projectideeën zal lopen van midden maart tot midden mei 2019.

[38] https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2019-1444.html

6 Reacties van partijen

6.1 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 volgens partijen hebben gereageerd op het conceptrapport:

- Zorgverzekeraars Nederland (ZN);
- Patiëntenfederatie Nederland;
- Federatie Medisch Specialisten (FMS).

Geen van deze partijen had inhoudelijk commentaar op het rapport.

7 Vaststelling rapport

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het rapport op 13 maart 2019 vastgesteld en uitgebracht aan de minister voor Medische Zorg en Sport.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Sjaak Wijma

8 Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-trajecten

Titel	**Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante HIPEC**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Colorectaal carcinoom is de tweede meest voorkomende maligniteit. Wanneer colorectaal carcinoom uitzaait, betreft dit in 25-35% van de gevallen de buikholte (peritoneale metastasen [PM]). Peritoneale metastasen zijn vaak moeilijk te detecteren. Hierdoor wordt de diagnose vaak pas in een laat (symptomatisch) stadium gesteld. Bij onbehandelde patiënten met peritoneale metastasen is de mediane overleving slechts vijf maanden en lijkt de winst van palliatieve systemische chemotherapie beperkt. De kwaliteit van leven tot aan het overlijden wordt vaak sterk negatief beïnvloed door ascites-vorming en darmobstructie. Slechts 25% van de patiënten met peritoneale metastasen na coloncarcinoom komt in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling middels cytoreductieve chirurgie (verwijdering van alle zichtbare tumor) in combinatie met HIPEC. Deze behandeling gaat gepaard met aanzienlijke morbiditeit en 3% mortaliteit. De combinatie van beperkte detectiemogelijkheden en de ongunstige prognose maken dat er steeds meer aandacht komt voor adjuvante behandeling met HIPEC bij patiënten zonder zichtbare uitzaaiingen in de buikholte maar met een hoog risico hierop (patiënten met een T4 of geperforeerd coloncarcinoom). In Nederland gaat het om ongeveer 900 patiënten per jaar met een hoog risico op het ontwikkelen van peritoneale carcinomatosa; waarvan ~750 patiënten in aanmerking komen voor een behandeling met adjuvante HIPEC.
Te onderzoeken interventie	De behandeling wordt éénmalig aan- of in navolging van de primaire resectie gegeven. Tijdens de behandeling wordt eerst intraveneus 5-fluorouracil/leucovorin toegediend, gevolgd door een 30 minuten spoeling van de buikholte met (verwarmde) oxaliplatin. Mogelijk voordeel van de behandeling is dat het risico op het uitgroeien van nog niet zichtbare peritoneale metastasen verkleind kan worden, waardoor er geen cytoreductieve chirurgie van het peritoneum nodig is. Beschikbare literatuur suggereert dat adjuvante HIPEC (in aanvulling op de standaardbehandeling) bij patiënten met stadium pT4NxM0 resulteert in een daling van de kans op PM van 25% naar 10%, oftewel een risicoreductie van 60%. Deze afname zal gezien de slechte prognose van PC een klinisch relevante overlevingswinst kunnen teweegbrengen. Daarnaast kunnen er kostenbesparingen zijn door vermindering van dure behandelingen of voor palliatie.
Start tot einde VT	1 april 2015 tot 1 oktober 2019.
Deelnemende centra	Amsterdam UMC (Amsterdam), Catharina Ziekenhuis (Eindhoven), Erasmus MC (Rotterdam), NKI-AvL (Amsterdam), St Antonius Ziekenhuis (Nieuwegein), UMC St Radboud (Nijmegen), UMCG (Groningen) UMCU (Utrecht).

Website	http://www.colopec.nl/COLOPEC/COLOPEC_trial.html
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (COLOPEC) wordt de effectiviteit van adjuvante HIPEC gevolgd door standaard adjuvante systemische chemotherapie vergeleken met alleen systemische chemotherapie bij patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan van een relatief grote tumor (T4 stadium) of een (naar de buikholte) geperforeerde tumor. In totaal zullen circa 200[39] patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 88 behandeld zullen worden met adjuvante HIPEC gevolgd door standaard adjuvante systemische chemotherapie. De periode voor inclusie van de patiënten duurt 24 maanden, follow-up 18 maanden en de analyses 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Het primaire eindpunt van de studie is de 18 maanden peritoneaal recidiefvrije overlevingl[40].
Secundaire uitkomstmaten	O.a. incidentie peritoneale metastasen, ziektevrije overleving, totale overleving, veiligheid, kwaliteit van leven, budget impact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat het toevoegen van adjuvante HIPEC aan de standaardbehandeling bij patiënten met een T4 of geperforeerd coloncarcinoom, het risico op een peritoneaal recidief zal reduceren van 25% naar 10%. Daarnaast is de verwachting dat een effect in peritoneaal recidief zichtbaar zal worden in de 5-jaars overleving, hetgeen lange-termijn follow-up zal uitwijzen.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 204 (waarvan 0 in 2018).

[39] De aanvankelijke groepsgrootte van 176 patiënten is uitgebreid doordat circa 10% van de patiënten in de HIPEC-studiearm al bij exploratie peritoneaal metastasen had en daardoor geen adjuvante HIPEC onderging. De onderzoeksgroep gaat nu door met includeren totdat er 88 adjuvante HIPEC's zijn uitgevoerd. De verwachting is dat hiervoor circa 200 patiënten in het onderzoek geïncludeerd moeten worden.

[40] Indien na 18 maanden CT scan en CEA waarde niet afwijkend zijn, wordt aanvullend een ('second look') laparoscopie uitgevoerd.

Titel	**Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	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 remmers[41] beschikbaar gekomen. De consensus is dat in de eerste lijn bij patiënten met relatief indolente ziekte en een normaal LDH, ongeacht de BRAF-mutatiestatus, de voorkeur uitgaat naar immunotherapie (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab). Omdat anti-PD-1 behandeling superieur is aan ipilimumab, heeft deze de voorkeur (Commissie BOM, feb 2016). Positieve effecten van deze middelen doen zich bij een relatieve kleine groep patiënten voor. 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. In 2015 schatte de onderzoeksgroep in dat jaarlijks 80 tot 100 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met TIL. Door de introductie van nivolumab + ipilimumab komen er volgens de onderzoeksgroep minder patiënten dan aanvankelijk verwacht in aanmerking voor de behandeling, waarschijnlijk 50 of minder patiënten per jaar.
Te onderzoeken interventie	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.[42] 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. 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. 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 uveitis (zeldzaam)).
Start tot einde VT	1 juli 2015 tot 1 juli 2019.
Deelnemende centra	NKI (Amsterdam), Herlev University Hospital (Kopenhagen,

[41] Zoals nivolumab (Opdivo®) en pembrolizumab (Keytruda®).

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

	Denemarken), The Christie Hospital (Manchester, Engeland) en CHUV (Lausanne, Zwitserland).[43]
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 30[44] maanden, 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 percentage patiënten zonder progressie van de tumor in vergelijk 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 of de follow-up van de laatste geïncludeerde patiënt in het hoofdonderzoek start.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 67 [50 in AVL] (waarvan 17 in 2018 [waarvan 13 in AVL]). Nevenonderzoek: 0.

[43] Eén van de behandelcentra, namelijk het Center for Cancer Immune Therapy (Manchester, Engeland), is niet gestart met de inclusie van patiënten vanwege budgettaire redenen.

[44] De onderzoeksgroep wil dit nu verlengen naar 66 maanden.

Titel	**Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie (AFT)**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Steeds meer vrouwen maken gebruik van de mogelijkheid tot een borstreconstructie na een borstverwijderings-operatie 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 vetweefsel verplaatst naar de borstregio om een nieuwe borst te creëren. De AFT behandeling bestaat uit drie stappen, die herhaald kunnen worden totdat een volledige borst is ontstaan: 1. Het dragen van het BRAVA apparaat (soort zuignap) op de borst om de transplantatie van het eigen vetweefsel voor te bereiden.[45] 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 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 door middel van 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 kan worden getransplanteerd, waardoor vaak drie tot vier AFT sessies nodig zijn om het gewenste volume te bereiken. Daarbij moeten patiënten een aantal weken lang het BRAVA 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).
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, follow-up 12 maanden en de analyses 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Kwaliteit van leven[46] na twaalf maanden follow-up.

[45] Om een maximaal resultaat te bereiken hoort dit apparaat vier weken lang 10 uur per dag gedragen te worden.

[46] Gemeten met de BREAST-Q vragenlijst.

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 kwaliteit van leven score met ten minste 9 punten is toegenomen t.o.v. patiënten die borstimplantaten hebben gekregen.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 158 (waarvan 44 in 2018).

Titel	**Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie (PTED)**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Lumbosacraal radicular syndroom (LRS) is een uitstralende pijn vanuit de rug naar één bil of been, die gepaard kan gaan met prikkelingsverschijnselen en neurologische uitvalsverschijnselen. LRS gaat gepaard met veel pijn, beperkt functioneren, lagere kwaliteit van leven en hoog werkverzuim. Bij het merendeel van de patiënten worden de symptomen veroorzaakt door een uitstulping van een tussenwervelschijf van de lumbale wervelkolom. In de meeste gevallen trekt de uitpuilende tussenwervelschijf zich vanzelf weer terug. Circa 75% van de patiënten herstelt dan ook in de eerste drie maanden, merendeels zonder specifieke maatregelen. Gezien de grote kans op spontaan herstel wordt over het algemeen gedurende twaalf weken een conservatief beleid gevoerd alvorens eventueel een operatie uit te voeren. Chirurgie, met als doel het bewerkstelligen van decompressie van de betrokken zenuwwortel, en (in opzet) voortgezette conservatieve behandeling zijn bij patiënten met een klachtenduur van gemiddeld twaalf weken − in grote lijnen − gelijkwaardige behandelopties. Hernia operaties worden jaarlijks bij ongeveer 11.000 patiënten uitgevoerd in Nederland (Bron: NVvN). Deze patiënten worden meestal geopereerd volgens de open microdiscectomie techniek.
Te onderzoeken interventie	Bij de PTED-techniek wordt onder lokale verdoving de hernia benaderd. Dit gebeurt via de zijkant van de rug door een opening van ± 8 mm. De hernia wordt door middel van een endoscoop met werkkanaal benaderd waarbij de chirurg via een beeldscherm de hernia kan zien. Gedurende de hele ingreep is de patiënt aanspreekbaar en in staat direct feedback te geven aan de chirurg over het benaderen en mogelijk raken van een zenuw. Over het algemeen kunnen patiënten een aantal uur na de operatie naar huis. De mogelijke voordelen van PTED t.o.v. open microdiscectomie zijn: • minder kans op zenuwschade, omdat de patiënt onder lokale verdoving wordt geopereerd; • snellere revalidatie en werkhervatting; • minder littekenvorming. Mogelijke nadelen van PTED t.o.v. open microdiscectomie zijn: • minder zicht waardoor de kans op wortelschade groter wordt; • grotere kans op recidief, omdat er minder discus materiaal wordt verwijderd.
Start tot einde VT	1 januari 2016 tot 1 december 2020.
Deelnemende centra	PTED: Park Medisch Centrum (Rotterdam), Alrijne Ziekenhuis (Leiderdorp), Rijnstate Ziekenhuis (Arnhem), Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis (Tilburg). Ziekenhuizen die ook deelnemen aan het onderzoek maar waar alleen de open microdiscectomie techniek wordt uitgevoerd: Franciscus Gasthuis (Rotterdam) en Albert Schweitzer Ziekenhuis (Dordrecht).
Website	http://pted-studie.nl/

2 Informatie over VT onderzoek	
Leercurve	De PTED-techniek vergt een andere aanpak dan de reguliere methode en blijkt veelal een lange leercurve te hebben voor chirurgen. In de PTED-studie hebben nieuwe chirurgen daarom in het Park Medisch Centrum een leertraject ondergaan om de techniek goed onder de knie te krijgen. Hiervoor zijn 300 extra patiënten met LRS ten gevolgen van een lumbale Hernia Nucleus Pulposus (HNP) geïncludeerd in het onderzoek, waarvan 150 patiënten met de PTED techniek behandeld zullen worden. Dit traject blijkt langer te duren dan oorspronkelijk werd gedacht. In 2018 is het leertraject nog niet doorlopen bij 1 centrum, omdat voorrang is gegeven aan het includeren van patiënten in het hoofdonderzoek.
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek betreft een niet-geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek waarin PTED wordt vergeleken met open microdiscectomie bij patiënten met LRS ten gevolgen van een lumbale HNP. In totaal zullen 382 patiënten in het hoofdonderzoek geïncludeerd worden, waarvan 191 patiënten met de PTED techniek behandeld zullen worden. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek en in de leercurve duurt 38 maanden, follow-up periode 12 maanden en de analyses 3 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Beenpijn na twaalf maanden follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	O.a. functioneren, rugpijn, herstel, kwaliteit van leven, tevredenheid, complicaties, kosten, zorggebruik, kosteneffectiviteit, budgetimpact.
Hypothese	De hypothese is dat 12 maanden na de behandeling met de PTED techniek de gunstige en ongunstige behandeleffecten niet verschillen met open microdiscectomie. Daarnaast is de verwachting dat de kosteneffectiviteit van de twee technieken gelijkwaardig aan elkaar zullen zijn.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is in opzet gelijk met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. In het nevenonderzoek kunnen 175 patiënten per jaar worden behandeld. Het nevenonderzoek zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek (incl. leercurve): 580 (waarvan 179 in 2018). Nevenonderzoek: 0.

Titel	**Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Clusterhoofdpijn is een relatief zeldzame vorm van hoofdpijn die wordt gekarakteriseerd door zeer zware kortdurende unilaterale hoofdpijnaanvallen met autonome verschijnselen aan dezelfde kant van het gelaat (roodheid en zweten, tranen van het oog, verstopte neus en dergelijke) en bewegingsdrang. De duur van een aanval ligt tussen de 15 en 180 minuten. De aandoening heeft een sterke negatieve invloed op patiënten in sociaal opzicht. Uit verschillende studies uit de VS en Europa blijkt dat suïcidale gedachten vanwege de ernst van de pijn vaak (tot 55% van de patiënten) voorkomt en dat circa 25% van de patiënten met clusterhoofdpijn niet meer in staat is te werken of aan sociale activiteiten deel te nemen. De standaardbehandeling bij chronische clusterhoofdpijn is opgebouwd uit een acute behandeling tijdens een aanval en een preventieve behandeling om aanvallen te voorkomen. De acute behandeling bestaat uit medicatie (sumatriptan injecties) en eventueel het toedienen van zuurstof. Voor de preventieve behandeling worden diverse medicijnen gebruikt (zoals o.a. verapamil, lithium, pizotifeen, steroïden). Sommige patiënten met chronische clusterhoofdpijn reageren niet (voldoende) op de standaardbehandeling met medicatie of kunnen de medicatie niet verdragen. Bij deze patiënten is er sprake van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. In 2015 werd door de onderzoeksgroep de incidentie van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn geschat op circa 53 patiënten per jaar.
Te onderzoeken interventie	Occipitale zenuwstimulatie is een nieuwe behandeling bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn waarbij bilateraal onderhuids een elektrode wordt geplaatst die de occipitale zenuw (achterhoofdzenuw) stimuleert. De elektrode wordt verbonden met een onderhuids geplaatste neurostimulator in de romp. Mogelijk voordeel van de behandeling is dat, door stimulatie van de occipitale zenuw, de reacties die de clusterhoofdpijn veroorzaken doorbroken kunnen worden. Occipitale zenuwstimulatie is in enkele kleine (8-15 patiënten) case series onderzocht en leek een gunstig effect (o.a. een afname in de hoofdpijnfrequentie en verbetering van de kwaliteit van leven) te hebben bij een deel van de behandelde patiënten.
Start tot einde VT	1 januari 2016 tot 1 januari 2020.
Deelnemende centra	Centra waar de implantatie wordt uitgevoerd: LUMC (Leiden), Erasmus MC (Rotterdam), Radboud MC (Nijmegen), Atrium Medisch Centrum (Heerlen), CHR Liège (België), National Institute of Neuroscience (Hongarije), Smerzklinik Lübeck (Duitsland). Ziekenhuizen die ook deelnemen aan het onderzoek maar waar alleen patiënten informed consent tekenen voor deelname aan onderzoek: Boerhaave MC (Amsterdam), Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (Nijmegen).[47]

[47] Centra die voor start VT deel hebben genomen aan het hoofdonderzoek: Alrijne Ziekenhuis, Rijnstate, Diakonessenhuis.

Website	https://www.lumc.nl/org/hoofdpijn-onderzoek/onderzoek/clusterhoofdpijn/neurostimulatie/
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek (ICON) is een internationaal, gerandomiseerd onderzoek waarin de toevoeging van occipitale zenuwstimulatie aan de standaardbehandeling wordt vergeleken met alleen de standaardbehandeling bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. In totaal hebben 131[48] patiënten deel genomen aan het hoofdonderzoek, waarvan 50% wordt behandeld met 100% stimulatie (interventiegroep) en 50% wordt behandeld met 30% stimulatie (controlegroep). Een sham (geen stimulatie) behandeling werd niet als zinvol geacht omdat dit door de patiënten opgemerkt kan worden door het ontbreken van paresthesieën. Dit onderzoek betreft een voortzetting van een al lopend onderzoek. Voor de start van het VT-traject waren al 87 patiënten geïncludeerd en behandeld. De periode voor inclusie van de overige patiënten duurt 24 maanden, follow-up 12 maanden en de analyses 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De gemiddelde aanvalsfrequentie[49] van clusterhoofdpijn na zes maanden follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	O.a. gemiddelde pijnintensiteit van de aanvallen, aantal responders[50] op de behandeling, gebruik acute aanvalsmedicatie, patiënttevredenheid, complicaties, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat in de interventiegroep (100% stimulatie) na 6 maanden een gemiddelde afname van ten minste 30% in het aantal aanvallen t.o.v. baseline gevonden wordt én dat er een significant afname is in de aanvalsfrequentie in de interventiegroep (100% stimulatie) en de controlegroep (30% stimulatie).
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. Dit onderzoek zal naar verwachting starten in 2019 (na goedkeuring METC).
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 131 (waarvan 0 in 2018). Nevenonderzoek: 0 (waarvan 0 in 2018).

[48] In de originele onderzoeksaanvraag waren dit 144 patiënten. Maar vanwege de lage drop-out rate is dit aantal verlaagd naar 131 patiënten.

[49] Gemeten over een periode van 4 weken.

[50] Meer dan 50% afname in aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn.

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 bij patiënten met stadium IIIB of IIIC melanoom bestaat uit een chirurgische verwijdering van de primaire tumor en lymfekliermetastasen en vervolgens 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-jaarsoverleving in deze groep patiënten varieert van 27% tot 59%; afhankelijk van het aantal lymfekliermetastasen. 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[51] (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[52] krijgen. De onderzoeksgroep verwacht dat circa 60% van de patiënten 3 cycli (van 3 vaccinaties) toegediend krijgen, 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 2021.
Deelnemende centra	De toediening van de dendritische cellen zal plaats vinden in: Radboudumc (Nijmegen), Erasmus MC (Rotterdam), NKI (Amsterdam), Amsterdam UMC (Locatie VUmc) en Isala klinieken (Zwolle).
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 een behandeling met placebo vaccinaties bij patiënten met melanoom stadium IIIB en IIIC na complete resectie. In totaal nemen 210 patiënten deel aan het hoofdonderzoek, waarvan 140 patiënten vaccinaties met bewerkte nDC toegediend krijgen.

[51] Dendritische cellen vervullen een sleutelrol door activatie of remming van het immuunsysteem te controleren.

[52] Een behandeling met drie vaccinaties wordt gegeven op 0, 7 en 14 maanden.

	De periode voor inclusie van de patiënten was 33[53] maanden, follow-up periode (tot primaire uitkomstmaat) 24[54] maanden en de analyses 4 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Recidiefvrije overleving na twee jaar 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%[55] hoger is bij de groep patiënten die gevaccineerd zijn met bewerkte nDC tov 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 79 in 2018). Nevenonderzoek: 0.

[53] Dit was oorspronkelijk 30 maanden.

[54] De onderzoeksgroep wil dit nu verlengen naar 27 maanden.

[55] Toename van 50% naar 70%.

Titel	**Toepassing van sacrale neuromodulatie bij patiënten met therapieresistente functionele obstipatie**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Functionele obstipatie is een vorm van obstipatie, waarbij er geen onderliggende somatische oorzaak voor langdurige obstipatie is. Vertraagde darmpassage 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. Therapieresistente functionele obstipatie kan geclassificeerd worden als: 1) Er sprake is van een gemiddelde defecatie frequentie van ‹3 per week én 2) Er tenminste één ander criterium van de Rome-IV criteria[56] aanwezig is ondanks maximale inzet van de gebruikelijke behandelmethodes (voeding – en leefstijladviezen, medicamenteuze therapie en darmspoelingen). De onderzoeksgroep schatte in 2016 in dat de incidentie van therapieresistente functionele obstipatie met vertraagde darmpassage ~25 patiënten per jaar is.
Te onderzoeken interventie	Sacrale neuromodulatie (SNS) is een nieuwe behandeling voor therapieresistente functionele obstipatie, waarbij een elektrode geïmplanteerd wordt naast de derde sacrale zenuw[57]. Op de elektrode wordt een neurostimulator aangesloten. 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.
Start tot einde VT	1 oktober 2016 tot 1 juli 2021
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	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 darmpassage. In totaal zullen 64 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 38 behandeld zullen worden met SNS. 26 patiënten zullen de controle behandeling ontvangen. De periode voor inclusie van de patiënten duurt 32[58] maanden, follow-up maximaal 12 maanden[59] en de

[56] 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.

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

[58] De onderzoeksgroep wil dit nu verlengen naar 38 maanden

[59] De eerste 6 maanden is een gerandomiseerde-periode. Na 6 maanden mogen patiënten die geloot zijn in de controle-arm ook behandeld worden met SNS.

	analyses 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Het percentage patiënten met een succesvolle behandeling (gemiddelde defecatie frequentie ≥3 per week[60]) 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 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.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 41 (waarvan 17 in 2018). Nevenonderzoek: 10 (waarvan 8 in 2018).

[60] Gemeten over een periode van 3 weken.

Titel	**Geïntensificeerde, 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[61]. 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 BRCA1-like mutatie 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 metastasen op afstand. In het verleden is uit Nederlands onderzoek gebleken dat deze therapie geen relevante meerwaarde had t.o.v. de standaardbehandeling[62] bij de gehele borstkankerpopulatie. Echter, uit subgroepanalyses lijkt de meerwaarde van de therapie t.o.v. de huidige standaardbehandeling met chemotherapie aannemelijk (HR=~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).
Website	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02810743?view=results https://www.avl.nl/trials/borstkanker-subito/
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In het internationale, open-label, gerandomiseerde hoofdonderzoek (SUBITO) wordt de effectiviteit van geïntensifieerde alkylerende chemotherapie (cyclofosfamide-thiotepa-carboplatine (CTC)) met autologe stamceltransplantatie (ASCT) vergeleken met de standaardbehandeling (gedoseerde geoptimaliseerde

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

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

	chemotherapie) gevolgd door olaparib[63] bij volwassen patiënten (18-65 jaar) met BRCA1-like, stadium III borstkanker. 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 108[64] Nederlandse patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan ongeveer 54[65] 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 zal 3 jaar bedragen, de follow-up periode van minimaal 2 jaar en de analyse 6 maanden.
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 zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 41 (waarvan 27 in 2018). Nevenonderzoek: 0.

[63] De standaardbehandeling is chemotherapie. Echter op dit moment loopt er een fase II 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.

[64] Dit aantal is verhoogd. Oorspronkelijk was dit 87 patiënten.

[65] 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 bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	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 onbehandelde patiënten met peritonitis carcinomatosa is de mediane overleving slechts 3-4 maanden en lijkt de winst met palliatieve chemotherapie beperkt. De kwaliteit van leven tot aan het overlijden wordt vaak sterk negatief beïnvloed door ascites-vorming en darmobstructie(s). Per jaar worden circa 80 patiënten[66] 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.
Te onderzoeken interventie	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. 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 4 naar ten minste 12 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.
Start tot einde VT	1 oktober 2017 tot 1 oktober 2022.
Deelnemende centra	NKI-AvL (Amsterdam); Erasmus MC (Rotterdam); UMCG (Groningen); Catharina Ziekenhuis (Eindhoven); St Antonius Ziekenhuis (Nieuwegein). Nadat de METC hiervoor goedkeuring heeft verleend, zal het UMCU (Utrecht) toegevoegd worden als deelnemend centrum.
Website	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03348150?term=periscope&recrs=ab&rank=2 https://www.avl.nl/periscope-ii-studie/

[66] Hierbij is rekening gehouden dat ~30% van de patiënten niet in aanmerking komt voor een behandeling met HIPEC vanwege een leeftijd van 70 jaar of ouder en/of comorbiditeiten.

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[67]) 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, minimale follow-up 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 hypothese is dat de mediane overlevingsduur met ten minste 8 maanden toeneemt (van 4 naar 12 maanden).
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 17 (waarvan 13 in 2018)

[67] 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.

Bijlage 2: Reacties van partijen

Geachte Mevrouw S.,

Uw mail dd maandag 4 februari is in goede orde door ZN ontvangen. Wij hebben zoals door u verzocht uw rapport bestudeerd. Wij hebben geen commentaar op uw rapport. Wij zullen onze leden hierover informeren.

Elf VT-trajecten
Er zijn nu twee VT-trajecten afgerond. Wij kijken t.z.t. uit naar de komende (eind)verslagen van nog negen lopende VT-trajecten.

Wij danken u voor deze rapportage.

Met Hartelijke groet,

Henk Willem Otten, arts Beleid & Advies,
Adviserend Geneeskundige

Zorgverzekeraars Nederland
Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST

Geachte mevrouw S., beste H.,

Net als voorgaande jaren hebben we het verzoek teruggelegd bij enkele van onze leden op wiens terrein de voorgedragen interventie van toepassing is. We hebben hierop geen verzoek ontvangen om met een gezamenlijk reactie te komen. Mogelijk hebben zij inmiddels rechtstreeks een reactie gestuurd. Maar daarover is ons tot dusver niets bekend.

We hopen jullie hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Winny Toersen | senior adviseur patiëntenbelang

Patiëntenfederatie Nederland
samen de zorg beter maken

Geachte mevrouw S., Beste H.,

Van de wetenschappelijke verenigingen waarvan ik een reactie heb ontvangen, hebben allen geen bezwaar.

Succes met afronding van het rapport.

Groet Marjon Kallewaard

Dr. M. (Marjon) Kallewaard
Directeur Kwaliteit

Federatie Medisch Specialisten

Mercatorlaan 1200 • Postbus 20057 • 3502 LB Utrecht
www.demedischspecialist.nl