Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginst tuutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

2021015218

Onze referentie 2021015218

Datum 29 april 2021
Betreft Vervolgadvies voorwaardelijke toelating van blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen bij patiënten met blaaspijnsyndroom met Hunnerse laesies

Geachte mevrouw Van Ark,

In de brief van 15 november 2019 heeft uw ambtsvoorganger, de heer Bruins, laten weten dat hij, op basis van ons advies van 10 oktober 2019, blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur voor de behandeling van patiënten met blaaspijnsyndroom met Hunnerse laesies als potentiële kandidaat heeft aangemerkt voor voorwaardelijke toelating (VT) tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Partijen hebben in het vervolg daarop in een convenant afspraken gemaakt over het verloop van het aan VT gekoppelde onderzoek en over de ontwikkeling na afloop van de VT periode. Graag bieden wij u hierbij dit convenant en de begeleidende brief van de onderzoekers aan.

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) heeft vastgesteld dat alle punten, genoemd in uw kaderbrief VT[1], in het convenant zijn opgenomen en dat alle relevante partijen het convenant hebben ondertekend. Het is mijn inschatting dat de gemaakte afspraken voldoende garanties bieden om het VT-traject zorgvuldig en succesvol te laten verlopen. Ik adviseer u daarom om blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur voor een periode van maximaal 4 jaar en 1 maand voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met blaaspijnsyndroom met Hunnerse laesies en de regelgeving dienaangaande te wijzigen. De tijdsduur Van dit VT-traject is overeenkomstig met mijn advies van 10 oktober 2019. Ik ga er vanuit dat wanneer blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur gedurende een periode van 4 jaar en 1 maand voorwaardelijk tot het basispakket wordt toegelaten, het na afloop mogelijk zal zijn om duidelijke conclusies te kunnen trekken over de effectiviteit van blaasspoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur ten opzichte van blaasinstillatie met placebo-vloeistof.

[1] Kamerbrief over voorwaardelijke toelating. Brief van minister Schippers (VWS) aan de Tweede Kamer over de verdere ontwikkeling en vormgeving van het instrument Voorwaardelijke Toelating (VT). Beschikbaar via: http://www.rijksoverhe d.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2014/09/19/kamerbrief-over-voorwaardelijke-toelating.html

Zorginstituut Nederland

Datum
29 april 2021

Onze referentie
2021015218

De onderzoekers hebben aangegeven dat het VT-traject kan starten op 1 juli 2021. Wij hebben er vertrouwen in dat dit haalbaar is. In totaal zullen naar verwachting 200-400 patiënten met blaaspijnsyndroom met Hunnerse laesies in Nederland in aanmerking komen voor de behandeling met blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen waarvan circa 25-50% van de patiënten de behandeling wil ondergaan en/of wil deelnemen aan het onderzoek. De kostenprognose is:
- € 175.200 (80 patiënten x € 120 voor de kosten van 1 behandeling x aantal behandelingen[2]) voor uitvoering van het hoofdonderzoek;
- € 624.000 (150 patiënten x € 120 voor de kosten van 1 behandeling x aantal behandelingen[3]) voor uitvoering van het nevenonderzoek.

De geschatte kosten voor blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen per kalenderjaar zijn:
2021: € 43.800 voor het hoofdonderzoek;
2022: € 87.600 voor het hoofdonderzoek;
2023: € 43.800 voor het hoofdonderzoek;
2024: € 468.000 voor het hoofd- en nevenonderzoek;
2025: € 156.000 voor het hoofd- en nevenonderzoek.

De gegevens die ten grondslag liggen aan en een nadere toelichting vormen bij ons advies om blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur voorwaardelijk toe te laten tot het verzekerde pakket vindt u terug in de bijlage.

Dit is het laatste medische technologie die voorwaardelijk zal worden toegelaten tot het basispakket via het instrument Voorwaardelijke Toelating. Zoals u weet wordt voortaan onderzoek naar veelbelovende interventies (uitgezonderd on-label toepassing van (wees)geneesmiddelen) gefinancierd via de Subsidieregeling veelbelovende zorg.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

[2] Het verwachte aantal behandelingen ligt tussen de 17 en 22 behandelingen.

[3] Totale jaarlijkse kosten = nieuwe gebruiker circa € 2220 en voor een prevalente gebruiken circa € 1440.

Bijlage

Uitgangspunt van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is dat alleen zorg dat voldoet aan de 'de stand van de wetenschap en praktijk' en doelmatig is uit het basispakket vergoed mag worden. 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 zorg niet wordt vergoed, kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan nadelig zijn voor patiënten als het gaat om een behandeling die uiteindelijk effectiever blijkt te zijn dan de bestaande gebruikelijke behandeling in Nederland. 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.

Het ingediende convenant heeft betrekking op blaasinstillatie met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij patiënten met BPS met Hunnerse laesies. Dit is een chronische aandoening met een prevalentie van circa 200 tot 400 patiënten in Nederland. BPS kenmerkt zich door chronische pijn, druk of discomfort van de urineblaas die samengaat met een ander symptoom zoals urgency-frequentie. Ongeveer 38% van de patiënten met BPS ervaart zijn gezondheid als slecht tot zeer slecht. Bij de subgroep van patiënten met Hunnerse laesies is er een duidelijk biologisch aantoonbare ziekte van de blaaswand en is de ziektelast over het algemeen hoger.

Het Zorginstituut heeft op 23 juli 2013 geconcludeerd dat deze zorg niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' doordat onderzoeksgegevens van voldoende kwaliteit ontbraken. Hierdoor was er onvoldoende bewijs (een 'evidence gap') voor instroom in het basispakket van de Zvw. Het Zorginstituut beschouwt dit onderwerp als een maatschappelijk relevant onderwerp voor VT, omdat het gaat om een behandeling die in het verleden veelvuldig toegepast is in Nederland bij patiënten met BPS en die nu ingezet zal worden bij een subgroep van patiënten met duidelijk biologisch aantoonbare ziekte. Daarnaast lijkt het te gaan om een relatief veilige behandeling die mogelijk effectief kan zijn.

In het convenant komen de punten, genoemd in uw kaderbrief VT van 19 september 2014[1] en in onze uitvoeringstoets VT[4], aan de orde. Hieronder gaan wij kort in op die onderdelen van het convenant die cruciaal zijn voor het welslagen van het aan de voorwaardelijke toelating te koppelen onderzoeken.

1. *Adresseert het voorgestelde hoofdonderzoek de benoemde evidence gap?*
   Tijdens het VT-traject zal een gerandomiseerd N-of-1 trial worden uitgevoerd waarin de (kosten)effectiviteit van 6 weken behandelen met blaasinstillatie met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat (2%) en hyaluronzuur (1,6%) wordt vergeleken met die van blaasinstillatie met placebo-spoelvloeistof. Aan

[4] Zorginstituut Nederland. Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Beschikbaar via: http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2014/1408-uitvoeringstoets-procedure-voorwaardelijke-toelating-tot-basispakket/1408-uitvoeringstoets-procedure-voorwaardelijke-toelating-tot-basispakket

het onderzoek zullen 80 patiënten met blaaspijnsyndroom met Hunnerse laesies deelnemen. De N-of-1 trial wordt vervolgens gecontinueerd gedurende zes maanden als niet-vergelijkende extensiestudie. Deze extensiestudie is noodzakelijk om de lange termijn effecten van blaasinstillatie met blaasvloeistoffen te kunnen bepalen. De primaire uitkomstmaat is maximale pijnscore (gemeten met de VAS (0-10) in de afgelopen 3 dagen) en de secundaire uitkomstmaten zijn vermindering van de blaasoppervlak dat bedenkt is met (actieve) laesies (gemeten met urethrocytoscopie[5]), gradatie van de ontsteking van de blaaswand volgens de arts (gemeten met urethrocytoscopie), de twee meest dominante symptomen van de ziekte (gemeten met de VAS), gemiddelde pijnscore (gemeten met de VAS in de afgelopen 3 dagen), symptomen en problemen (gemeten met de O'Leary-Saint Cystitis Symptom and Problem index), ernst van de symptomen en complicaties (gemeten met een PRO vragenlijst), mictiefrequentie (gemeten met een dagboek), pijnmedicatie, kwaliteit van leven (gemeten met de EQ-5D), complicaties, percentage patiënten dat de behandeling staakt (incl. reden voor staken), budgetimpact, en kosteneffectiviteit. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat dit (hoofd)onderzoek antwoord zal kunnen geven op de vraag gesteld in de 'evidence gap'.

2. *Welk verschil in effect wordt door betrokken partijen als klinisch relevant beschouwd?*

De betrokken partijen zijn met elkaar overeengekomen welk verschil in effectiviteit tussen de te onderzoeken interventie en de gebruikelijke behandeling als klinisch relevant kan worden beschouwd en zal kunnen leiden tot een wijziging in het medisch beleid (zie convenant: artikel 2, lid 5). Dit verschil zal het Zorginstituut in de beoordeling van de stand van 'de stand van de wetenschap en praktijk' afzetten tegen de eventuele negatieve gevolgen van de interventie.

3. *Wordt er een nevenonderzoek opgezet?*

Daarnaast zal een nevenonderzoek worden opgezet voor patiënten die niet kunnen deelnemen aan het hoofdonderzoek maar wel een indicatie hebben voor de interventie. Het nevenonderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met het onderzoeksprotocol getiteld "GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study". Deze studie betreft een observationeel onderzoek primair gericht om de effectiviteit van andere toepassingen van blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur te kunnen vergelijken met de toepassing die in het hoofdonderzoek is gebruikt. De inclusiecriteria zullen gelijk zijn aan het hoofdonderzoek. Op verzoek van de METC, zal de goedkeuring van de nevenstudie pas worden aangevraagd rond de tijd dat de laatste patiënt in het hoofdonderzoek wordt geïncludeerd. Het onderzoek zal starten zes maanden nadat de gerandomiseerde fase van het hoofdonderzoek is afgerond. De verwachte onderzoeksduur is 1,5 jaar, oftewel tot en met het einde van het VT-traject.

4. *Is er overeenstemming over het beëindigen van het leveren van de interventie voor rekening van de zorgverzekering als effectiviteit niet*

[5] Urethroscopie is, naast ziektesymptomen (zoals pijn), een cruciale uitkomstmaat voor de toekomstige beoordeling van het Zorginstituut. Deze uitkomstmaat zal gemeten worden op baseline, na het eerste en derde meetmoment van de N-of-1-trial en aan het einde van de extensie-studie.

aangetoond wordt?

Als het Zorginstituut aan het einde van de VT periode concludeert dat de interventie niet voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' betekent dit dat de interventie na afloop van de VT periode niet meer mag worden vergoed uit de basisverzekering. De betrokken ziekenhuizen zullen (zelf) nog maximaal 4 weken na het stopzetten van het VT-traject de behandelkosten vergoeden bij patiënten die hebben deelgenomen aan het hoofd- of nevenonderzoek. Betrokken partijen hebben in het convenant vastgelegd dat zij zich aan deze uitspraak zullen conformeren en in deze situatie de behandeling zal worden stopgezet. Dit geldt ook indien de VT vroegtijdig wordt beëindigd vanwege onvoldoende voortgang van het onderzoek. De gemaakte afspraken zijn afdoende naar onze mening.

5. *Is duidelijk wie de zorg gaan leveren in het kader van de voorwaardelijke toelating en is er toestemming verkregen van de medisch-ethische commissie voor uitvoering van het onderzoek?*

In het convenant is vastgelegd dat de volgende 4 universitaire en 6 niet-universitaire instellingen de zorg zullen gaan bieden in het kader van de onderzoeken: Gynos Vrouwenkliniek (Baarn, Den Haag), Rijnstate ziekenhuis (Arnhem), Catherina ziekenhuis (Eindhoven), Slingeland ziekenhuis (Doetichem), Isala ziekenhuizen (Zwolle, Meppel), Alrijne Ziekenhuis (Leiden, Leiderdorp), Radboud MC (Nijmegen), Erasmus MC (Rotterdam), Amsterdam MC (Locatie AMC en VUmc) en Maastricht UMC (Maastricht). De verwachting is dat capaciteit voldoende is om maximaal aantal patiënten dat voldoet aan zorginhoudelijke criteria te behandelen in periode van VT. Naar onze mening is, door de ligging van de deelnemende centra, de toegankelijkheid van de zorg gewaarborgd. De toestemming van de medisch-ethische commissie is bij het convenant bijgevoegd. Verder zijn de beroepsgroep(en) ervan op de hoogte dat het leveren van de zorg buiten dit onderzoeksverband niet ten laste van de zorgverzekering mag komen.

6. *Zijn de gemaakte afspraken m.b.t. monitoring van de voortgang van het onderzoek voldoende?*

In het convenant is vastgelegd wat het tijdschema zal zijn van genoemde onderzoeken binnen de VT periode. Het Zorginstituut monitort de voortgang van het onderzoek nauwgezet en zal u hiervan jaarlijks verslag doen. Indien tijdens de VT periode blijkt dat het tijdschema niet wordt gevolgd of indien er andere relevante ontwikkelingen zijn, zal het Zorginstituut u zo nodig adviseren de VT voortijdig te beëindigen.

Concluderend heeft het Zorginstituut er vertrouwen in dat de VT van deze interventie tot het basispakket succesvol kan verlopen. Na afloop van het VT-traject kunnen duidelijke conclusies over de (relatieve) effectiviteit en kosteneffectiviteit van blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij de behandeling van patiënten met blaaspijnsyndroom en Hunnerse laesies getrokken worden. Daarnaast krijgen patiënten tijdig en op verantwoorde wijze toegang tot deze veelbelovende zorg gedurende het VT-traject.

Aanbiedingsbrief Convenant overeenkomst *Nijmegen, 14-04-2021*

Ten aanzien van:

Zorginstituut Nederland
H. Schelleman, PhD
Coördinator voorwaardelijke toelating, Sector Zorg
Willem Dudokhof 1 , 1112 ZA, Diemen
Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

Afzender:

dr. Dick .A.W. Janssen,
Projectleider en hoofdonderzoeker.
Afdeling Urologie, Radboudumc
Geert Grooteplein Zuid 10 6500 HB te Nijmegen.

Betreft:
Convenant betreffende voorwaardelijke toelating tot het basispakket van blaasinstillaties met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij patiënten met blaaspijnsyndroom (BPS) met Hunnerse laesies.

Geacht Mevr. Schelleman,

Middels dit briefschrijven willen wij, zijnde de betrokken stakeholders van dit project, u het ondertekende convenant overeenkomst aanbieden (zie bijlage).

Puntsgewijs informeren wij u over de door Zorginstituut aangegeven relevante zaken betreffende de convenant overeenkomst voor dit project.

- Er vind zowel een hoofd- als nevenonderzoek plaats om alle verzekerde patiënten die niet met het hoofdonderzoek mee kunnen doen de kans te geven op de deelname aan dit project onder het voorwaardelijke vergoedingen programma.
- Voor het nevenonderzoek zal ook een METC/CMO verklaring worden aangevraagd. In overeenstemming met het Zorginstituut wordt deze aanvraag ingediend ten tijde van de inclusieperiode van het hoofdonderzoek. Er is reeds een onderzoeksprotocol hiervoor opgesteld (zie hiervoor de bijlage 5 van de convenant overeenkomst). De gewenste startdatum van het hoofdonderzoek is 1 juli 2021.
- Het nevenonderzoek zal in overeenstemming met het Zorginstituut starten op 6 maanden na inclusie van de laatste patiënt voor het hoofdonderzoek. De in- en exclusie criteria en de primaire uitkomstmaat is hetzelfde tussen hoofd- en nevenonderzoek. Deze nevenstudie betreft een observationeel onderzoek primair gericht om de effectiviteit van andere toepassingen van blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur te kunnen vergelijken met de toepassing die in het hoofdonderzoek is gebruikt. Om de belastbaarheid van de patiënten voor het nevenonderzoek zo laag mogelijk te houden, is er gekozen geen protocollaire follow-up met urethrocystoscopie te verrichten in het nevenonderzoek, daar hiervoor uit het placebo gecontroleerde hoofdonderzoek voldoende gegevens zullen volgen voor evaluatie van de effectiviteit. Dit laatste argument geld ook voor de iMCQ en iPCQ vragenlijsten die niet worden afgenomen bij het nevenonderzoek. Het nevenonderzoek is geraamd op 150 patiënten. Dit is een schatting van het totaal aantal patiënten die in Nederland in aanmerking komen voor de therapie voor de studie indicatie.
- Er zijn tien organisaties (studie centra) die deelnemen aan deze studie. Dit is in beginsel voldoende om alle patiënten toegang tot de zorg te bieden. Drie centra hebben zich

teruggetrokken als studiecentrum vanwege de verwachting dat ze te weinig patiënten hebben in hun kliniek om zinvol bij te dragen aan de studie (Antonius Ziekenhuis Sneek, Martini ziekenhuis Groningen, UMC Utrecht). Zij zullen hun patiënten naar het dichtstbijzijnde studiecentrum verwijzen.

- De studie centra zijn geografisch verspreid over Nederland om toegang voor patiënten maximaal te faciliteren. Hierbij is het Noorden van Nederland en de provincie Zeeland wat zwakker vertegenwoordigd. Patiënten vanuit Friesland en Groningen kunnen in Isala klinieken in Meppel en Zwolle terecht. In Zeeland zullen patiënten naar Den Haag en Rotterdam verwezen kunnen worden. Alle afdelingen urologie worden geïnformeerd over deze verwijsmogelijkheid via de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU).
- Gezien de lange follow-up duur van de patiënten in deze studie is met het Zorginstituut Nederland overeen gekomen dat de duur van het traject 4 jaar en 1 maand zal zijn. De gewenste startdatum van het voorwaardelijk toelatingstraject is 1 juli 2021.
- Er hebben zich geen wijzigingen voortgedaan ten opzichte van eerder ingediende onderzoeksvoorstellen, uitgezonderd dat nu 10 i.p.v. 13 centra gaan deelnemen.
- De raming van de kosten van de voorwaardelijk toegelaten interventie gedurende het voorwaardelijke toelatingstraject is € 175.200 (p*q raming) voor het hoofdonderzoek en €624.000 (p*q raming) voor het nevenonderzoek. Dit is berekend op: 1) het aantal behandelingen per persoon binnen het hoofd- en nevenonderzoek en 2) de benodigde inclusieaantallen volgens het onderzoeksprotocol van het hoofd- en nevenonderzoek.
  - Voor de hoofdstudie geld een inclusieperiode van 2 jaar (40 patiënten / jaar) en een follow-up van 54 weken.

  Voor het hoofdonderzoek is er hierdoor een kostenraming* van:
  Jaar 1: 43.800 Euro (inloopfase hoofdstudie)
  Jaar 2: 87.600 Euro (tijdens deze periode is er maximaal aantal deelnemers dat zowel geïncludeerd is en therapie ontvangt in het onderzoekprotocol)
  Jaar 3: 43.800 Euro (uitloopfase studie)

  - Voor de nevenstudie geldt een inclusieperiode van 1 jaar en 4 maanden (t/m 3jr + 10 maanden na start hoofdstudie) en een follow-up van 24 weken.

  Voor het nevenonderzoek is er hierdoor een kostenraming* van:
  Jaar 1 (start 2jr + 6 maanden na start hoofdstudie, volledig jaar): 468.000 Euro
  Jaar 2 : 156.000 Euro (uitloop studie en duur 4 maanden)

** kosten toegerekend aan het kalenderjaar waarin de DBC van de interventie wordt geopend.*

Bij vragen of opmerkingen kunt u contact opnemen met dr. Dick .A.W. Janssen, Projectleider en hoofdonderzoeker. Afdeling Urologie, Radboudumc, Geert Grooteplein Zuid 10 6500 HB te Nijmegen.

Hoogachtend,

dr. Dick A.W. Janssen
MD PhD
Urologie,
Radboudumc, Nijmegen
Andros-Gynos clinics, Bladder Pain & LUTS Center, Baarn, Arnhem

Convenant overeenkomst voorwaardelijke toelating tot het basispakket van blaasinstillatie met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij patiënten met BPS met Hunnerse laesies

Convenant voorwaardelijke toelating

Convenant betreffende voorwaardelijke toelating tot het basispakket van blaasinstillatie met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij patiënten met blaaspijnsyndroom (BPS) met Hunnerse laesies.

PARTIJEN

Onderzoeker(s) (werkgroep leden studie)

- Dr. Dick AW Janssen , afd. Urologie, Radboudumc

- Prof. John PFA Heesakkers, afd. Urologie, MUMC, werkgroep lid WEFURU van de NVU

- Erik Arendsen, uroloog Andros-Gynos klinieken

- Dr. Thomas Hoogeboom, IQ Healthcare, Radboudumc

- Dr. Bertil Blok, uroloog, afd. urologie, Commissie Kwaliteit NVU

- Ticky Oltheten, afgevaardigde ICP-patiëntenvereniging

Deelnemende ziekenhuizen (aan het hoofdonderzoek)

- Radboudumc, kantoorhoudende aan Geert Grooteplein Zuid 10 6500 HB te Nijmegen , ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Mw. Carolijn Ploem, lid Raad van Bestuur.

- Andros-Gynos klinieken, kantoorhoudende aan de , Andros Mannenkliniek Arnhem (Head office): Mr. E.N. van Kleffensstraat 5, 6842 CV , te Arnhem, betreffende locaties Baarn, Den Haag, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Dom ien Debruyne, Algemeen Directeur.

- Maastricht UMC, kantoorhoudende aan de P. Debyelaan 25, 6229 HX, Postbus 5800, 6202 AZ, te Maastricht , ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door mevrouw Dr. H. Mertens, voorzitter Raad van Bestuur.

- Slingeland Ziekenhuis, kantoorhoudende aan de Kruisbergseweg 25, 7002 BL, Postbus 169, te Doetinchem, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door drs. J. Schraverus MHA, Raad van Bestuur.

- Catharina Ziekenhuis, kantoorhoudende aan de Michelangelolaan 2 5623 EJ Eindhoven, Postbus 1350,5602 ZA te Eindhoven, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Drs. W.A.M. Raaijmakers, manager Onderwijs en Onderzoek.

- Rijnstate ziekenhuis, kantoorhoudende aan de Wagnerlaan 55, 6815 AD Arnhem , Postbus 9555, 6800 TA, te Arnhem, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Prof. Dr. W.H. van Harten, voorzitter Raad van Bestuur.

- Alrijne Ziekenhuizen, kantoorhoudende aan de Alrijne Zorggroep, Postbus 4220, 2350 CC Leiderdorp, 071 582 8282, te Leiderdorp, betreffende locaties Leiden en Leiderdorp, ter zake

van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Y.M. Wilders, voorzitter Raad van Bestuur.

- Erasmus MC, kantoorhoudende aan de Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD, Postbus 2040, te Rotterdam, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Dr. J.L. Boormans, afdelingshoofd en juridisch verantwoordelijke.
- Amsterdam UMC, locaties VU & AMC Amsterdam, kantoorhoudende aan de Meibergdreef 9 1105 AZ, Postbus 22660; 1100 DD, te Amsterdam Zuidoost. Betreffende locaties Amsterdam locaties AMC en VU, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Drs. G.J.M. van den Maagdenberg, lid Raad van Bestuur.
- Isala Ziekenhuizen, kantoorhoudende aan de Dr. Van Heesweg 2, 8025 AB, te Zwolle, betreffende locaties Zwolle en Meppel, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Mevr. H.H. Kuper, lid raad van bestuur.

Deelnemende ziekenhuizen (aan het nevenonderzoek)

- Radboudumc, kantoorhoudende aan Geert Grooteplein Zuid 10 6500 HB te Nijmegen , ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Mw. Carolijn Ploem, lid Raad van Bestuur.
- Andros-Gynos klinieken, kantoorhoudende aan de , Andros Mannenkliniek Arnhem (Head office): Mr. E.N. van Kleffensstraat 5, 6842 CV, te Arnhem, betreffende locaties Baarn, Den Haag, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Domien Debruyne, Algemeen Directeur.
- Maastricht UMC, kantoorhoudende aan de P. Debyelaan 25, 6229 HX, Postbus 5800, 6202 AZ, te Maastricht , ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door mevrouw Dr. H. Mertens, voorzitter Raad van Bestuur.
- Slingeland Ziekenhuis, kantoorhoudende aan de Kruisbergseweg 25, 7002 BL, Postbus 169, te Doetinchem, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door drs. J. Schraverus MHA, Raad van Bestuur.
- Catharina Ziekenhuis, kantoorhoudende aan de Michelangelolaan 2 5623 EJ Eindhoven, Postbus 1350,5602 ZA te Eindhoven, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Drs. W.A.M. Raaijmakers, manager Onderwijs en Onderzoek.
- Rijnstate ziekenhuis, kantoorhoudende aan de Wagnerlaan 55, 6815 AD Arnhem , Postbus 9555, 6800 TA, te Arnhem, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Prof. Dr. W.H. van Harten, voorzitter Raad van Bestuur.
- Alrijne Ziekenhuizen, kantoorhoudende aan de Alrijne Zorggroep, Postbus 4220, 2350 CC Leiderdorp, 071 582 8282, te Leiderdorp, betreffende locaties Leiden en Leiderdorp, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Y.M. Wilders, voorzitter Raad van Bestuur.
- Erasmus MC, kantoorhoudende aan de Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD, Postbus 2040, te Rotterdam, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Dr. J.L. Boormans, afdelingshoofd en juridisch verantwoordelijke.

Convenant overeenkomst voorwaardelijke toelating tot het basispakket van blaasinstillatie met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij patiënten met BPS met Hunnerse laesies

- Amsterdam UMC, locaties VU & AMC Amsterdam, kantoorhoudende aan de Meibergdreef 9 1105 AZ, Postbus 22660; 1100 DD, te Amsterdam Zuidoost. Betreffende locaties Amsterdam locaties AMC en VU, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Drs. G.J.M. van den Maagdenberg, lid Raad van Bestuur.
- Isala Ziekenhuizen, kantoorhoudende aan de Dr. Van Heesweg 2, 8025 AB, te Zwolle, betreffende locaties Zwolle en Meppel, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Mevr. H.H. Kuper, lid raad van bestuur.

Patiëntenvereniging(en)

- Interstitiële cystitis patiëntenvereniging (ICP) kantoorhoudende aan de Secretariaat ICP , t.n.v. Karin Hesselink, Postbus 91, 4000 AB, te Tiel, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door M.J. Scholtes, algemeen bestuurslid.

Wetenschappelijke vereniging(en)

- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) kantoorhoudende aan de Mercatorlaan 1200 - 6e etage B-vleugel,3528 BL, Postbus 20078, te Utrecht, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door B.P.J. van Bezooijen, voorzitter.

Fabrikant(en) / leverancier(s)

- Goodlife Pharma BV (leverancier: Ialuril®), kantoorhoudende aan de Hollandse Hout 239, 8244 GJ Lelystad, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door AJ. Bominaar, Managing director.
- Tramedico B.V. (leverancier: Gepan Instill®), kantoorhoudende aan de Korte Muiderweg 2, 1382 LR, Postbus 192, te Weesp, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Ing. M.C. Beunk, Managing Director.
- Sanmed BV (leverancier: Cystistat®), kantoorhoudende aan de Hilversumseweg 8, 1251 EX, 1250 AB, Postbus 71 te Laren, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Ray Muller, directeur/eigenaar.
- BModesto BV (leverancier: INSTYLAN), kantoorhoudende aan de Minervaweg 2, 8239DL, te Lelystad, ter zake van dit convenant rechtsgeldig vertegenwoordigd door Roy van Voorst, directeur/eigenaar.

PARTIJEN OVERWEGEN HET VOLGENDE:

1. De minister voor Medische Zorg en Sport heeft op grond van artikel 2.1, vijfde lid, van het Besluit zorgverzekering de mogelijkheid om een interventie die niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch tijdelijk toe te laten tot het verzekerde pakket van de Zorgverzekeringswet (verder te noemen: het basispakket) onder de voorwaarde dat binnen een bepaalde periode gegevens worden verzameld over de (kosten)effectiviteit van de interventie.

2. De onderzoeker(s) hebben op augustus 2018 bij Zorginstituut Nederland (verder te noemen: het Zorginstituut) een dossier en op 20 maart 2019 een aangepast dossier (inclusief een onderzoeksvoorstel) ingediend voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de volgende

interventie: dat blaasinstallaties met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij blaaspijnsyndroom (BPS) met Hunnerse laesies.

3. Het Zorginstituut heeft op basis van de (aangepaste) overgelegde gegevens geconcludeerd dat het onderwerp een potentiële kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket en heeft hierover een positief advies uitgebracht aan de minister voor Medische Zorg en Sport (verder te noemen: de minister).

4. De minister heeft bij brief van 15-11-2019 laten weten dat de interventie een potentiële kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

5. De onderzoeker(s) hebben het onderzoeksvoorstel vervolgens uitgewerkt in het onderzoeksprotocol getiteld : "GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis (de GETSBI-studie)".

6. De studie betreft een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd (RCT) onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij blaaspijnsyndroom (BPS) met Hunnerse laesies.

7. De patiëntenvereniging (ICP) en de wetenschappelijke vereniging (NVU) zien het belang in van het onderzoek, hetgeen onder meer gebleken is uit de bij het onderzoeksvoorstel gevoegde adhesiebetuiging.

8. Partijen zijn – voor zover het de eigen rol en verantwoordelijkheid betreft - bereid om voor de uitvoering van het voorwaardelijke toelatingstraject en implementatie van zowel negatieve als positieve uitkomsten van dit traject een inspanningsverplichting aan te gaan, en de randvoorwaarden, waaronder deze zal plaats vinden, schriftelijk vast te leggen.

9. Het Zorginstituut heeft de totstandkoming van dit convenant begeleid en legt het convenant tezamen met zijn advies over de voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de interventie over aan de minister, waarna de minister besluit om de interventie al dan niet voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket.

10. Als de minister een positief besluit neemt, gaat de voorwaardelijke toelating van de interventie tot het basispakket in met ingang van de datum waarop het besluit tot wijziging van de regelgeving in werking treedt. Publicatie van deze wijziging vindt plaats in de Staatscourant.

PARTIJEN ERKENNEN HET VOLGENDE:

1. Voorwaardelijke toelating tot het basispakket is een tijdelijke toelating, onder voorwaarde van o.a. het doen van onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van de interventie.

2. Het Zorginstituut monitort het verloop van het voorwaardelijke toelatingstraject. Het Zorginstituut rapporteert hierover jaarlijks aan de minister en adviseert zo nodig over het al dan niet voortzetten van de voorwaardelijke toelating.

3. De minister kan de voorwaardelijke toelating tussentijds beëindigen, bijvoorbeeld in geval van een trage inclusie, het mislukken van de follow-up, het overschrijden van de p*q-raming betreffende de voorwaardelijk toegelaten interventie, of het beschikbaar komen van andere (inter)nationale data die nopen tot voortijdige beëindiging van het onderzoek resp. de

voorwaardelijk toegelaten interventie. Of er reden is om het onderzoek voortijdig te beëindigen, is in principe ter beoordeling van de commissie die het onderzoeksprotocol heeft goedgekeurd (METC of CCMO).

4. Het voorwaardelijk toelatingstraject kan als uitkomst hebben dat het Zorginstituut aan de hand van zijn beoordelingskader betreffende 'de stand van de wetenschap en praktijk' en gelet op de met het onderzoek verzamelde gegevens in combinatie met de actuele (inter)nationale literatuur, vaststelt dat de interventie instroomt in het basispakket of als uitkomst hebben dat de interventie niet instroomt in het basispakket.

5. Gevolg van (tussentijdse) beëindiging van de voorwaardelijke toelating en de conclusie dat de interventie niet instroomt in het basispakket is dat de interventie niet langer voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking komt. In dat geval zal een op de situatie toegesneden exit-strategie en heldere communicatie daarover aan de patiënten moeten volgen.

PARTIJEN SPREKEN HET VOLGENDE AF:

Artikel 1. Commitment

1. Partijen spannen zich ervoor in om – voor zover het de eigen rol en verantwoordelijkheid betreft – het voorwaardelijke toelatingstraject succesvol te laten verlopen en zullen zich houden aan de hiernavolgende specifieke afspraken, voor zover op hen van toepassing.

Artikel 2. Uitvoering hoofdonderzoek

1. Het hoofdonderzoek wordt uitgevoerd door de onderzoeker(s) overeenkomstig het onderzoeksprotocol getiteld: "GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis (korte titel: de GETSBI studie, protocol ID: NL76290.091.20)", verder te noemen het hoofdonderzoek (zie bijlage 1). De onderzoeker(s) is/zijn verplicht het onderzoeksprotocol openbaar te maken. Het onderzoeksprotocol kan alleen met instemming van het Zorginstituut en ZonMw worden gewijzigd door de onderzoeker(s).

2. De METC/CCMO heeft het hoofdonderzoek goedgekeurd en de deelnemende ziekenhuizen hebben hun goedkeuring verleend voor de uitvoering van het hoofdonderzoek in de eigen instelling (zie de bijlagen 2 en 3).

3. Het hoofdonderzoek betreft het onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij blaaspijnsyndroom (BPS) met Hunnerse laesies.

4. De primaire uitkomstmaat van de het hoofdonderzoek is: verandering van baseline in de maximale pijnscore (gemeten met de VAS in de afgelopen 3 dagen). En de secundaire uitkomstmaten zijn:

De twee meest dominante symptomen van de ziekte (gemeten met de VAS), gemiddelde pijnscore (gemeten met de VAS in de afgelopen 3 dagen), subjectieve therapie effectiviteit met de Global Assessment of Improvement scale (Likert scale), symptomen en problemen (gemeten met de O'Leary-Saint Cystitis Symptom and Problem index), ernst van de symptomen en complicaties (gemeten met een PRO vragenlijst), mictiefrequentie, vermindering aantal laesies (gemeten met

urethroscopie), de mate van inflammatie (gemeten met urethrocystoscopie), pijnmedicatie, kwaliteit van leven (gemeten met de EQ-5D), complicaties, percentage patiënten dat de behandeling staakt (incl. reden voor staken), budgetimpact en kosteneffectiviteit.

5. Van een klinisch relevant effect(verschil) is sprake indien:

Er een verbetering is van 2 of meer punten op de maximale blaaspijn in de afgelopen 3 dagen (schaal 0-10).

Of

Er moet er sprake zijn van positieve effecten (vergeleken met baseline) op de blaas geëvalueerd met urethrocystoscopie. Hierbij wordt gekeken naar het percentage vermindering van het blaasoppervlak dat bedekt is met (actieve) laesies. Als tweede losstaande factor wordt er gekeken naar verbetering op een 5-punts oplopende schaal (Likert score) naar de door arts beoordeelde gradatie van de ontsteking van de blaaswand.

6. Dit verschil zal het Zorginstituut in de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' afzetten tegen de eventuele negatieve gevolgen van de interventie.

7. De volgende partij(en) financieren het hoofdonderzoek ZonMW en Goodlife Pharma BV (zie bijlage 4). Deze partij(en) stellen zich zodanig op dat het onderzoek onafhankelijk kan worden uitgevoerd en de resultaten ervan voor publicatie kunnen worden aangeboden door de onderzoeker(s).

8. De zorgverleners verbonden aan de aan het hoofdonderzoek deelnemende ziekenhuizen includeren en behandelen de patiënten overeenkomstig het onderzoeksprotocol. Zij leggen aan de patiënten - als onderdeel van de informed consent-procedure – uit:

- dat de interventie zorg betreft waarvan de effectiviteit (de gunstige en ongunstige effecten/bijwerkingen/risico's) nog verder wordt onderzocht en die slechts tijdelijk en onder bepaalde voorwaarden vanuit de basisverzekering wordt vergoed;

- dat deelname aan het hoofdonderzoek in principe vereist is om in aanmerking te komen voor vergoeding van de interventie ten laste van de basisverzekering;

- dat in een aantal in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering opgenomen uitzonderingssituaties, vergoeding van de interventie vanuit de basisverzekering ook mogelijk is in geval van deelname aan het nevenonderzoek ;

- dat de mogelijkheid bestaat dat de voorwaardelijke toelating van de interventie tussentijds wordt beëindigd of dat de interventie aan het einde van de periode van voorwaardelijke toelating niet instroomt in het basispakket, in welke gevallen deze interventie niet meer vergoed wordt vanuit de basisverzekering;

- dat patiënten over dit laatste zo spoedig mogelijk worden geïnformeerd, alsmede over de eventuele gevolgen daarvan voor de verdere zorgverlening aan de patiënt. Daarbij worden de in artikel 9 gemaakt afspraken over implementatie van de positieve of negatieve gevolgen van het voorwaardelijke toelatingstraject in aanmerking genomen.

Convenant overeenkomst voorwaardelijke toelating tot het basispakket van blaasinstillatie met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij patiënten met BPS met Hunnerse laesies

9. Patiënten kunnen vanuit elke andere instelling in Nederland verwezen worden naar de aan het hoofdonderzoek deelnemende ziekenhuizen voor eventuele interventie en deelname aan het hoofdonderzoek.

Artikel 3. Uitvoering nevenonderzoek

1. Het nevenonderzoek wordt uitgevoerd door de onderzoeker(s) overeenkomstig het onderzoeksprotocol getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study , verder te noemen het nevenonderzoek (zie de bijlage 5). De onderzoeker(s) is/zijn verplicht het onderzoeksprotocol openbaar te maken. Het onderzoeksprotocol kan alleen met instemming van ZonMw en het Zorginstituut worden gewijzigd door de onderzoeker(s).

2. De METC/CCMO heeft het nevenonderzoek nog niet goedgekeurd. Goedkeuring zal door de onderzoekers gevraagd worden aan de METC voordat de inclusie van het hoofdonderzoek is afgerond. De deelnemende ziekenhuizen hebben hun goedkeuring verleend voor de uitvoering van het nevenonderzoek in de eigen instelling (zie de bijlage 6).

3. Het nevenonderzoek betreft een prospectief, gerandomiseerd, ongeblindeerd, vergelijkend onderzoek.

4. De primaire uitkomstmaat van het nevenonderzoek is: verandering van baseline in de maximale pijnscore (gemeten met de VAS in de afgelopen 3 dagen). En de secundaire uitkomstmaten zijn: subjectieve therapie effectiviteit met de Global Assessment of Improvement scale (Likert scale), symptomen en problemen (gemeten met de O'Leary-Saint Cystitis Symptom and Problem index), ernst van de symptomen en complicaties (gemeten met een PRO-vragenlijst), mictiefrequentie, kwaliteit van leven (gemeten met de EQ-5D)

5. De volgende partij(en) financiert/financieren het nevenonderzoek ZonMw (zie bijlage 4). Deze partij(en) stelt/stellen zich zodanig op dat het onderzoek onafhankelijk kan worden uitgevoerd en de resultaten ervan voor publicatie kunnen worden aangeboden door de onderzoeker(s).

6. De zorgverleners verbonden aan de aan het nevenonderzoek deelnemende ziekenhuizen includeren en behandelen de patiënten overeenkomstig het onderzoeksprotocol. Zij leggen aan de patiënten - als onderdeel van de informed consent-procedure – uit:

- dat de interventie zorg betreft waarvan de effectiviteit (de gunstige en ongunstige effecten/bijwerkingen/risico's) nog verder wordt onderzocht en die slechts tijdelijk vanuit de basisverzekering wordt vergoed;

- dat deelname aan het nevenonderzoek en vergoeding van de interventie alleen plaatsvinden indien de patiënt voldoet aan de in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering benoemde uitzonderingssituaties ;

- dat de mogelijkheid bestaat dat de voorwaardelijke toelating van de interventie tussentijds wordt beëindigd of dat de interventie aan het einde van de periode van voorwaardelijke toelating niet instroomt in het basispakket, in welke gevallen deze interventie niet meer vergoed wordt vanuit de basisverzekering;

- dat patiënten over dit laatste zo spoedig mogelijk worden geïnformeerd, alsmede over de eventuele gevolgen daarvan voor de verdere zorgverlening aan de patiënt. Daarbij worden de in artikel 9 gemaakt afspraken over implementatie van de positieve of negatieve gevolgen van het voorwaardelijke toelatingstraject in aanmerking genomen.

7. Patiënten kunnen vanuit elke andere instelling in Nederland verwezen worden naar de aan het nevenonderzoek deelnemende ziekenhuizen voor eventuele behandeling en deelname aan het nevenonderzoek.

Artikel 4. Toegankelijkheid van de zorg

1. Partijen zijn zich ervan bewust en hebben er bij het maken van de afspraken in het convenant rekening mee gehouden dat:

- de minister het van belang vindt dat verzekerden die voldoen aan de zorginhoudelijke (inclusie - en exclusie-) criteria in het onderzoeksprotocol, maar om bepaalde redenen niet de mogelijkheid hebben om aan het hoofdonderzoek mee te doen, wel de interventie (vergoed) kunnen krijgen onder o.a. de voorwaarde dat men deelneemt aan een nevenonderzoek, en

- de minister het gewenst vindt dat het aanbod van de voorwaardelijk toegelaten zorg in beginsel redelijk over het land wordt verspreid.

2. Partijen hebben in verband hiermee de volgende afwegingen en keuzes gemaakt:

- het maximaal aantal patiënten dat voldoet aan de zorginhoudelijke criteria voor deelname aan het hoofdonderzoek – dus in aanmerking zou kunnen komen voor de voorwaardelijk toe te laten interventie - bedraagt naar schatting 200-400 per kalenderjaar.

- het aantal te includeren patiënten voor het hoofdonderzoek bedraagt naar schatting 40-60 per kalenderjaar.

- het aantal te includeren patiënten voor het nevenonderzoek bedraagt naar schatting 60-100 per kalenderjaar.

- het aantal deelnemende ziekenhuizen aan de onderzoeken bedraagt: dertien. De deelnemende ziekenhuizen zijn zodanig geografisch verspreid dat de reistijden voor patiënten als acceptabel kunnen worden beschouwd.

Artikel 5. Tijdpad

1. De totale duur van de voorwaardelijke toelating bedraagt 4 jaar en 1 maand, inclusief de zes maanden die het Zorginstituut nodig heeft voor het vaststellen van zijn standpunt.

2. Na goedkeuring van de METC/CCMO, goedkeuring van de deelnemende ziekenhuizen en na voorwaardelijke toelating van blaasinstallaties met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij patiënten met blaaspijnsyndroom (BPS) en Hunnerse laesies tot het basispakket door de minister start het hoofdonderzoek met de inclusie van patiënten.

3. De periode van inclusie van patiënten voor het hoofdonderzoek bedraagt 2 jaar.

4. De periode van follow-up voor het hoofdonderzoek bedraagt 54 weken.

5. De periode van analyse van data en verwerking van resultaten in een eindrapportage bedraagt 6 maanden. Aan het eind van die periode, doch uiterlijk zes maanden voor het einde van de periode van voorwaardelijke toelating, levert/leveren de onderzoeker(s) van het hoofdonderzoek, de eindrapportage op aan het Zorginstituut. Het Zorginstituut zal binnen zes maanden nadat de eindrapportage is overgelegd, een uitspraak doen over de vraag of de interventie al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

6. Ongeacht een negatieve of positieve uitkomst, verwerkt/verwerken de onderzoeker(s) van het hoofdonderzoek, de resultaten tot een wetenschappelijk artikel, dat aan een (inter)nationaal peer-reviewed tijdschrift wordt aangeboden.

7. De start, looptijd en fasen van het nevenonderzoek zijn als volgt: start van de nevenstudie is 6 maanden na inclusie van de laatste patiënt van het hoofdonderzoek. De follow-up is tot het einde van het voorwaardelijk toelatingstraject. Het precieze tijdstip van en de wijze waarop de resultaten van het nevenonderzoek worden opgeleverd, stemmen partijen af met het Zorginstituut.

Artikel 6. Voorlichting door patiëntenvereniging(en)

De patiëntenvereniging(en) geeft/geven - op verzoek of eigen initiatief - voorlichting over de voorwaardelijk toegelaten interventie en de daarbij geldende voorwaarden voor vergoeding aan patiënten. De inhoud van deze voorlichting stemt overeen met hetgeen is vermeld in artikel 2, lid 8 en artikel 3, lid 6 van het convenant.

Artikel 7. Monitoring en jaarlijkse rapportage

1. De onderzoeker(s) organiseert/organiseren minimaal twee keer per jaar een bijeenkomst om de voortgang en relevante tussentijdse bevindingen van de onderzoeken met elkaar te bespreken. Een vertegenwoordiging van elke bij dit convenant betrokken partijen neemt deel aan deze zogenoemde klankbordgroep. Een vertegenwoordiging van het Zorginstituut, Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en ZonMw wordt uitgenodigd om als waarnemer deel te nemen aan de bijeenkomsten van de klankbordgroep.

2. Ten behoeve van dit overleg legt/leggen de onderzoeker(s) tijdig een voortgangsrapportage over, waarin in ieder geval de volgende onderwerpen aan bod komen:

- aantal deelnemende centra;

- volledigheid van dataregistratie;

- aantal geïncludeerde patiënten per centrum;

- naleving van de afspraken in het convenant;

- relevante (inter)nationale ontwikkelingen betreffende de (kosten)effectiviteit van de voorwaardelijk toegelaten interventie.

3. De onderzoeker(s) zorgt/zorgen voor verslaglegging van de bijeenkomsten van de klankbordgroep.

4. Het Zorginstituut stelt zich aan de hand van de voortgangsrapportages en de bespreking daarvan in de bijeenkomsten van de klankbordgroep op de hoogte van de voortgang van de onderzoeken alsmede van de kwaliteit van de tot dan toe verkregen data. Het Zorginstituut rapporteert jaarlijks aan de minister over het verloop van het voorwaardelijke toelatingsproject, waaronder het kostenbeslag van de inmiddels geleverde interventie (prijs en volume/p*q), en adviseert zo nodig over het al dan niet voortzetten van de voorwaardelijke toelating. Partijen verschaffen op verzoek van het Zorginstituut de voor het opstellen van deze jaarlijkse rapportage benodigde actuele informatie.

5. Uiterlijk zes maanden voor het einde van de periode van voorwaardelijke toelating, levert/leveren de onderzoeker(s) van het hoofdonderzoek, de eindrapportage op aan het Zorginstituut.

6. Indien er tijdens het jaar onverhoopt problemen ontstaan m.b.t. (de in dit convenant opgenomen afspraken over de uitvoering van) de onderzoeken/het onderzoek resp. het voorwaardelijke toelatingstraject, melden partijen dit direct aan het Zorginstituut.

Artikel 8. Declaratie/vergoeding en kostenbeslag interventie gedurende periode van voorwaardelijke toelating

1. De NZa heeft voor de declaratie van de interventie een aparte zorgactiviteitcode aangemaakt: ZA-code 032718 - “Intravesicale instillatie i.h.k.v. GAG-studie voor blaaspijnsyndroom (BPS) patiënten met Hunnerse laesies”.

2. De zorgverleners van de deelnemende ziekenhuizen registreren deze zorgactiviteit bij de primaire diagnose: interstitiële cystitis.

3. Deze zorgactiviteit leidt af tot de volgende zorgproductcode(s) en declaratiecode(s): ZP code 982017026 - “Druppelsgewijs toedienen van middelen in de urineblaas bij blaas pijnsyndroom en blaasontsteking met zweertjes (deelname GAG-studie)”. Vallend onder “zorgproductgroep” “Voorwaardelijk toegelaten zorgprestaties (982017)”.

4. De kostprijs van de interventie is vastgesteld op € 120 per blaasspoeling.

5. De aan de onderzoeken deelnemende partijen hebben met de zorgverzekeraars afspraken gemaakt over de hoogte van de vergoeding van de voorwaardelijk toegelaten interventie.

6. De raming van de kosten van de voorwaardelijk toegelaten interventie gedurende het voorwaardelijke toelatingstraject is € 175.200 (p*q raming) voor het hoofdonderzoek en €624.000 (p*q raming) voor het nevenonderzoek.

Artikel 9. Implementatie van de uitkomsten van voorwaardelijke toelatingstraject

1. Het voorwaardelijke toelatingstraject kan als uitkomst hebben dat het Zorginstituut aan de hand van zijn beoordelingskader betreffende ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ en gelet op de met het onderzoek verzamelde gegevens in combinatie met de actuele (inter)nationale literatuur, vaststelt dat de interventie voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ en daarmee is ingestroomd in de basisverzekering.

2. Implementatie van deze positieve uitkomst van het voorwaardelijke toelatingstraject vindt plaats door presentatie van de studieresultaten door de onderzoeker(s) op (inter)nationale wetenschappelijke bijeenkomsten en relevante (multidisciplinaire) congressen, publicatie van de studieresultaten in een peer reviewed (inter)nationaal tijdschrift en in landelijke tijdschriften van relevante zorgprofessionals en patiëntenverenigingen, het opnemen van een aanbeveling over de interventie in de relevante richtlijn(en) en het vastleggen van overige benodigde kwaliteitsaspecten (bijvoorbeeld volumenormen, dataregistratie). Elk van de bij het convenant betrokken partij is verantwoordelijk voor dat deel van de implementatie dat bij de eigen rol behoort. Partijen stemmen in een bijeenkomst van de klankbordgroep de te ondernemen activiteiten op elkaar af.

3. Het voorwaardelijke toelatingstraject kan ook als uitkomst hebben dat het Zorginstituut aan de hand van zijn beoordelingskader betreffende 'de stand van de wetenschap en praktijk' en gelet op de met het onderzoek verzamelde gegevens in combinatie met de actuele (inter)nationale literatuur, vaststelt dat de interventie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en derhalve niet vanuit de basisverzekering mag worden vergoed. Dit laatste geldt ook als de minister de voorwaardelijke toelating tot het pakket tussentijds heeft beëindigd.

4. Het bepaalde in lid 2 is van overeenkomstige toepassing op de implementatie van de negatieve uitkomsten van het voorwaardelijke toelatingstraject.

5. Gevolg van (tussentijdse) beëindiging van de voorwaardelijke toelating en de conclusie dat de interventie niet instroomt in het basispakket is dat de interventie niet langer voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking komt. In dat geval geldt de volgende exit-strategie: De in de periode van voorwaardelijke toelating behandelde patiënten (die aan de voorwaarden in artikel 2.2 Regeling zorgverzekering voldoen) krijgen vanaf het moment dat er besloten wordt tot tussentijdse beëindiging de kosten voor hun behandeltraject nog 4 weken na het besluit vergoed vanuit het ziekhuis, tenzij er in het kader van studie safety (Serious Adverse Events) wordt besloten de studie te staken. In dat geval staakt de vergoeding meteen tijdens besluit tot voortijdige beëindiging.

Artikel 10. Wijzigingen en aanvullingen convenant

Wijzigingen van of aanvullingen op de bepalingen van dit convenant worden van kracht door ondertekening door alle partijen van het document waarin de wijzigingen of aanvullingen zijn opgenomen. Dit document wordt aan dit convenant gehecht en geacht daarvan deel uit te maken. Wijzigingen en aanvullingen behoeven de instemming van het Zorginstituut. Partijen geven wijzigingen en aanvullingen daarom direct door aan het Zorginstituut.

Artikel 11. Inwerkingtreding convenant

Dit convenant treedt in werking met ingang van de dag waarop het besluit van de minister tot voorwaardelijke toelating van de interventie tot het basispakket in werking treedt en geldt voor de duur van de voorwaardelijke toelating van de interventie tot het basispakket of zoveel langer als nodig is voor de nakomen en afwikkeling van in dit convenant gemaakte afspraken.

Convenant overeenkomst voorwaardelijke toelating tot het basispakket van blaasinstillatie met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij patiënten met BPS met Hunnerse laesies

Bij dit convenant behoren de volgende bijlagen:

Bijlage 1 C1- protocol METC aanvraag

Bijlage 2 METC goedkeuring hoofdstudie

Bijlage 3 Onderzoekverklaringen Study Sites hoofdstudie

Bijlage 4 Financiële ondersteuning project

Bijlage 5 C1 protocol nevenstudie, nog in te dienen bij METC

Bijlage 6 Onderzoekverklaringen Study Sites Nevenonderzoek

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:**

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisati **Functie:**

Datum: **Plaats:**

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Thomas J. Hoogeboom, PT, PhD

Handtekening:

Organisatie: Radboudumc, IQ healthcare **Functie:** Assistant professor

Datum: 14-4-2021 **Plaats:** Nijmegen

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:**

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:** Maassen

11-4-21

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:**

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Mevr. Drs. C.J. Ploem

Handt

Organisatie:

Raad van Bestuur Radboudumc

Functie:

Lid Raad van Bestuur

Datum: **Plaats:**

14-04-2021 Nijmegen

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: Urologie Radboudumc **Functie:** Projectleider

Datum: **Plaats:**

8-4-2021 Nijmegen

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde: Domien Debruyne

Handtekening:

Organisatie: **Stichting Andros Mannenkliniek / Gynos Vrouwenkliniek**

Functie: **Algemeen Directeur**

Datum: **6 april 2021** **Plaats: Amsterdam**

<u>Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:</u> Dick Janssen

Handtekening:

Organisatie: **Stichting Andros Mannenkliniek / Gynos Vrouwenkliniek**

Functie: **Arts**

Datum: **Plaats:**

Maastricht UMC+

Raad van Bestuur
P. Debyelaan 25
6229 HX MAASTRICHT

Maastricht UMC+ is een handelsnaam van het academisch ziekenhuis Maastricht KvK 14124959

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekening:

Organisatie: MAASTRICHT UMC+ **Functie:** Voorzitter Raad van Bestuur

Datum: 20-04-2021 **Plaats:** MAASTRICHT

<u>Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:</u>

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:**

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Rechtsgeldig vertegenwoordigde: drs. J. Schraverus MHA

Handtekenin

Organisatie: Slingeland ziekenhuis **Functie:** Raad van Bestuur

Datum: 13 april 2021 **Plaats:** Doetinchem

Onderzoeker Study Site: Dr. E. Taubert

Handtekening:

Organisatie: Slingeland ziekenhuis **Functie:** Uroloog

Datum: 13 april 2021 **Plaats:** Doetinchem

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Drs. W.A.M. Raaijmakers

Handtekening:

Organisatie:	**Functie:**
Stichting Catharina Ziekenhuis	**Manager Onderwijs en Onderzoek**
Datum:	**Plaats:**
12-4-2021	**Eindhoven**

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Dr. E.L. Koldewijn

Handtekening:

Organisatie:	**Functie:**
Stichting Catharina ziekenhuis	**Uroloog**
Datum:	**Plaats:**
09 APRIL 2021	**Eindhoven**

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde: Prof. Dr. W.H. van Harten

Handtekening:

Organisatie: Stichting Rijnstate Ziekenhuis **Functie:** voorzitter Raad van bestuur

Datum: 14-4-2021 **Plaats:** Arnhem

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:**

9

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekenin

Organisatie: Alrijne Zorggroep **Functie:** voorzitter RvB

Datum: 19/1/2021 **Plaats:** Leiderdorp

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: Alrijne Zorggroep **Functie:** Uroloog

Datum: 22/1/21 **Plaats:** Leiderdorp

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekening:

Organisatie: Erasmus MC **Functie:** Afdelingshoofd

Datum: 16-4-21 **Plaats:** Rotterdam

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:**

Academisch Medisch Centrum Drs. G.J.M. van den Maagdenberg lid Raad van Bestuur	 Datum: 21/04/2021 Plaats: Amsterdam

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekening:

Organisatie: Isala **Functie:** lid RvB

Datum: 12/4/21 **Plaats:** Zwolle

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: Isala **Functie:** Uroloog

Datum: 13/04/21 **Plaats:** Zwolle

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekening:

Organisatie:	**Functie:**
Interstitiële Cystitis Patiëntenvereniging (ICP)	Algemeen bestuurslid

Datum:	**Plaats:**
9 april 2021	Amsterdam

<u>Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:</u>

Handtekening:

Organisatie:	**Functie:**

Datum:	**Plaats:**

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekening:

Organisatie: NV

Functie: voorzitter

Datum: 7/4/21 **Plaats:** Amersfoort

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie:

Functie:

Datum: **Plaats:**

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekening:

Organisatie: GoodLife Pharma **Functie:** directeur

Datum: 15-04-2021 **Plaats:** Haarlem

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:**

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekening:

Organisatie: Tramedico BV **Functie:** Managing Director

Datum: 12 april 2021 **Plaats:** Weesp

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:**

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegenwoordigde:

Handtekening:

SANMED BV
St-Janstraat 22A
1251 LA LAREN (NH)
The Netherlands

Organisatie: SANMED BV **Functie:** DIJKAAR

Datum: 12 April 2021 **Plaats:** LAREN NH

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:**

Aldus overeengekomen en ondertekend,

Naam rechtsgeldig vertegen oordigde:

Handtekening:

Organisatie: Bmodesto B.V **Functie:** Directeur / eigenaar

Datum: 12/4/2021 **Plaats:** Lelystad

Naam (indien van toepassing) onderzoeker Study Site:

Handtekening:

Organisatie: **Functie:**

Datum: **Plaats:**

Bijlage 1 C1- protocol METC aanvraag (CMO goedgekeurd)

RESEARCH PROTOCOL

GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis

Protocol ID	**NL76290.091.20**
Short title	**GETSBI-Study**
EudraCT number	**2020-004896-42**
Version	**3**
Date	
Coordinating investigator/project leader	***D.A.W. J*** ***MD PhD***
Principal investigator(s) (in Dutch: hoofdonderzoeker/ uitvoerder)	***Principal investigator:*** ***D. A.W. J (Radboudumc, Nijmegen) MD PhD*** ***Radboudumc, Dept. of urology.*** ***Geert Grootteplein Zuid 10*** ***6500 HB, Nijmegen*** ***Involved sites (multicenter study; see appendix). Departments of Urology*** - ***Radboudumc, Nijmegen*** - ***Andros-Gynos klinieken, Baarn, Den Haag*** - ***MUMC, Maastricht*** - ***Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem*** - ***Catharina Ziekenhuis, Eindhoven***

	- ***Rijnstate ziekenhuis, Arnhem*** - ***Alrijne Ziekenhuizen, Leiden, Leiderdorp*** - ***Erasmus MC, Rotterdam*** - ***Amsterdam UMC, locaties VU & AMC Amsterdam*** - ***Isala Ziekenhuizen, Zwolle, Meppel***
Sponsor (in Dutch: verrichter/opdrachtgever)	***Radboudumc, Dept. of Urology.*** ***Geert Grootteplein Zuid 10*** ***6500 HB, Nijmegen***
Subsidising party	***ZonMW***
Independent expert (s)	***L. de W, Urologist*** ***Radboudumc, Dept. of urology.*** ***Geert Grootteplein Zuid 10*** ***6500 HB, Nijmegen***
Laboratory sites	***Not applicable***
Pharmacy	***Klinische Apotheek, Radboudumc*** ***Clinical Trial Unit*** ***Geert Grootteplein Zuid 10*** ***6500 HB, Nijmegen***

PROTOCOL SIGNATURE SHEET

Name	Signature	Date
Head of Department:	**Prof. PA M Head of dept. Urology**	**08-04-21**
Coordinating Investigator/Project leader/Principal Investigator:	**Dr. D.A.W. J Project leader & principal investigator**	**08-04-21**

TABLE OF CONTENTS

1.INTRODUCTION AND RATIONALE....11
2.OBJECTIVES....16
3.STUDY DESIGN....17
3.1 Population (base)....23
3.2 Inclusion criteria....23
3.3 Exclusion criteria....23
3.4 Sample size calculation....24
4.TREATMENT OF SUBJECTS....25
4.1 Investigational product/treatment....25
4.2 Use of co-intervention....25
4.3 Escape medication....25
5.INVESTIGATIONAL PRODUCT....26
5.1 Name and description of investigational product(s)....26
5.2 Summary of findings from non-clinical studies....26
5.3 Summary of findings from clinical studies....26
5.4 Summary of known and potential risks and benefits....28
5.5 Description and justification of route of administration and dosage....28
5.6 Dosages, dosage modifications and method of administration....28
5.7 Preparation and labelling of Investigational Medicinal Product....28
5.8 Drug accountability....28
6.NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT....30
7.METHODS....30
7.1 Study parameters/endpoints....30
7.1.1 Main study parameter/endpoint....30
7.1.2 Secondary study parameters/endpoints (if applicable)....30
7.1.3 Other study parameters....31
7.2 Randomisation, blinding and treatment allocation....31
7.3 Study procedures....32
7.4 Withdrawal of individual subjects....35
7.4.1 Specific criteria for withdrawal (if applicable)....35
7.5 Replacement of individual subjects after withdrawal....35
7.6 Follow-up of subjects withdrawn from treatment....35
7.7 Premature termination of the study....35
8.SAFETY REPORTING....37
8.1 Temporary halt for reasons of subject safety....37
8.2 AEs, SAEs and SUSARs....37
8.2.1 Adverse events (AEs)....37
8.2.2 Serious adverse events (SAEs)....37
8.2.3 Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs)....38
8.3 Annual safety report....39
8.4 Follow-up of adverse events....39

8.5 Data Safety Monitoring Board (DSMB) / Safety Committee 39
9.STATISTICAL ANALYSIS 40
9.1 Primary study parameter(s) 40
9.2 Secondary study parameter(s) 40
9.3 Other study parameters 41
9.4 Interim analysis 43
10. ETHICAL CONSIDERATIONS 44
10.1 Regulation statement 44
10.2 Recruitment and consent 44
10.3 Objection by minors or incapacitated subjects 44
10.4 Benefits and risks assessment, group relatedness 44
10.5 Compensation for injury 44
10.6 Incentives 45
11. ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION 46
11.1 Handling and storage of data and documents 46
11.2 Monitoring and Quality Assurance 46
11.3 Amendments 46
11.4 Annual progress report 47
11.5 Temporary halt and (prematurely) end of study report 47
12. STRUCTURED RISK ANALYSIS 48
12.1 Potential issues of concern 48
12.2 Synthesis 49
13. REFERENCES 49

LIST OF ABBREVIATIONS AND RELEVANT DEFINITIONS

ABR	**General Assessment and Registration form (ABR form), the application form that is required for submission to the accredited Ethics Committee; in Dutch: Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier (ABR-formulier)**
AE	**Adverse Event**
AR	**Adverse Reaction**
BPS-IC	**Bladder pain syndrome – Interstitial cystitis**
BPS-IC H+	**Bladder pain syndrome – Interstitial cystitis with Hunner lesions**
CA	**Competent Authority**
CCMO	**Central Committee on Research Involving Human Subjects; in Dutch: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek**
CV	**Curriculum Vitae**
DSMB	**Data Safety Monitoring Board**
EU	**European Union**
EudraCT	**European drug regulatory affairs Clinical Trials**
GCP	**Good Clinical Practice**
GDPR	**General Data Protection Regulation; in Dutch: Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)**
IB	**Investigator's Brochure**
IC	**Informed Consent**
IMP	**Investigational Medicinal Product**
IMPD	**Investigational Medicinal Product Dossier**
METC	**Medical research ethics committee (MREC); in Dutch: medisch-ethische toetsingscommissie (METC)**
(S)AE	**(Serious) Adverse Event**
SPC	**Summary of Product Characteristics; in Dutch: officiële productinformatie IB1-tekst**
Sponsor	**The sponsor is the party that commissions the organisation or performance of the research, for example a pharmaceutical company, academic hospital, scientific organisation or investigator. A party that provides funding for a study but does not commission it is not regarded as the sponsor, but referred to as a subsidising party.**
SUSAR	**Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction**
UAVG	**Dutch Act on Implementation of the General Data Protection Regulation; in Dutch: Uitvoeringswet AVG**

WMO	**Medical Research Involving Human Subjects Act; in Dutch: Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen**

SUMMARY

Rationale:
Reimbursement of GAG-therapy for bladder pain syndrome / interstitial cystitis patients with Hunner lesion subtype (BPS-IC H+) is under debate, as evidence regarding its efficacy and cost-effectiveness is lacking.

Objective:
Main objective is to determine short and long term efficacy of GAG therapy (bladder instillations) for people with BPS-IC H+ as compared to placebo treatment on dominant symptoms such as pain. Secondary objectives are to determine the 1) cost-effectiveness of GAG therapy, 2) effectiveness of GAG therapy on quality of life and bladder inflammation evaluated by urethrocystoscopy

Study design:
Multi-design study. Study is powered and set-up as double-blinded randomized intervention study and is extended with a double-blinded aggregated N-of-1 trial. As requested by the Zorginstituut Netherlands, the study will be further extended with a prospective, non-blinded intervention study to evaluate long term follow up with a low frequency therapy dose.

Study population:
People with symptomatic BPS-IC H+ (> 18 yrs old). A total of 80 patients will be included for the study.

Intervention:
GAG bladder instillations (hyaluronic acid + chondroitin sulfate; IALURIL®) 50ml administered with a catheter. Placebo will be Methylcellulose 50ml administered with a catheter. Patients will receive instillations (IALURIL®) / placebo with ratio 2:1) in 3 periods of 6 weeks with frequency of 1 instillation/wk. With wash-out periods 4 weeks. After 3 periods of treatment / placebo (week 30), blinding will cease and continue unblinded where all subjects will receive maintenance therapy IALURIL®) for 1x/4wk until 54 weeks (endpoint).

Main study parameters/endpoints:
Primary outcome parameter: change from baseline in VAS pain score (3d average and maximal pain score).

Secondary outcome parameters:

- Change from baseline in VAS score (0-10) on self-reported secondary symptoms
- Change from baseline from self-reported Global Assessment of Improvement (Likert scale)
- Change from baseline from O'Leary-Sant IC Symptom Index & Problem Index questionnaire
- Change from baseline in urethrocystoscopical evaluation of bladder mucosa (inflammation, active Hunner lesions) (clinician assessed estimated % of inflammation & degree of inflammation)
- Change from baseline in Quality of Life using ED-5D 5L questionnaire (Dutch)
- Cost effectiveness analyses using iMCQ and iPCQ questionnaires
- Changes in Patient Reported Outcome questionnaire (incl. urinary frequency)
- Adverse events using Clavien-Dindo system

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness:

Benefits patients and group relatedness.

All participants are capacitated adults and will receive a similar amount of intervention and placebo treatments. Treatment corresponds to the Dutch NVU guideline BPS. Therapy will be reimbursed for patients. During 54wks, patients will have a 6 week period where placebo is given. Due to the study design, patients can obtain a personal (individual) study efficacy result if therapy was successful in him/her.

Therapy and placebo: risks and burden

This study will be submitted as low-intervention trial. GAG therapy (instillations) has been used for >25 yrs in clinical practice to treat BPS-IC. GAG-therapies are registered as medical devices. The therapy is instilled into the bladder using a catheter (by nurse / patient). Catherization has a small increased risk for developing a urine tract infection (1.9%) [Herr 2015], urethral discomfort and in rare cases urethral trauma.

The placebo compound methylcellulose is used as moisturizing drops to treat dry eyes. It is inert (non-irritating and hypo-allergenic). Very limited side effects are reported in the Dutch 'Farmacologisch Kompas'. The only two reported are sensibilisation to the thiomersal (conservative agent within product) and encrustation when used with soft contact lenses (no % given). In the warnings/precautions it states that an allergic reaction to thiomersal can cause a non-toxic conjunctivitis. For use in the bladder, a similar allergic reaction to thiomersal could occur.

1. INTRODUCTION AND RATIONALE

The goal of this research proposal is to investigate the efficacy of intravesical GAG therapy (IALURIL® instillations) for bladder pain syndrome (BPS) patients with Hunner lesions with a research design that is in accordance with a Level 1 evidence as defined by the Oxford CEBM evidence grading table [Howick 2011]. In 2015 the ZIN cancelled reimbursement for GAG therapy due to lack of evidence. This study was initiated after discussions between the NVU and the Dutch Healthcare Insurance Board (ZIN) after this decision and will decide whether GAG therapy shall be re-reimbursement within the Netherlands. Therefore, the trial is funded by the ZonMW 'voorwaardelijke vergoedingen program' and endorsed by the Dutch minister of VWS. The Dutch BPS patient association ICP was also involved in setting up this study.

The Netherlands has approximately 1500 - 4000 patients who are treated for BPS. Not all BPS subtypes have bladder wall abnormalities. BPS-IC is a symptom based diagnosis based on exclusion of other identifiable diseases. BPS-IC has multiple subtypes. The most severely affected subgroup has disease specific inflammatory lesions called Hunner lesions. These lesions can be identified and regularly followed up with urethrocystoscopy according to Dutch and European guidelines for routine practice. We include only IC-BPS patients with active and symptomatic Hunner lesions (BPS-IC H+) in this study. Office urethrocystoscopy is routinely performed without anesthesia in an outpatient setting.

The BPS subtype with Hunner lesions accounts for approximately 10-20% of all BPS patients (estimated 300-800 clinical patients in the Netherlands) and is therefore a rare subtype of an already rare disease. There is no Level 1 evidence that GAG therapy is effective for this subtype. The Dutch BPS guideline has been updated in 2017 and currently recommends to only use GAG therapy for BPS with Hunner lesions and not in all BPS patients. RCT's to evaluate GAG bladder instillations (GAG-therapy) have been tried, but many have failed due to heterogeneity of BPS (No subtyping was used e.g. all subtypes were included) and failure to include sufficient patients for trials that included placebo only group delivered via catheter for a long period [Nickel 2010][Nickel 2012]. There is not enough scientific data to establish efficacy in the specific subgroup : BPS with Hunner lesions

Several study designs were considered to answer the study research questions. These were:

Standard RCT.

Upside of a standard RCT are the acceptance as the gold standard in clinical research and the use of randomization, double blinding and placebo-groups for evaluation. It is therefore very

suitable to evaluate therapy effects that apply to a group of comparable patients (between-subject comparison). Downsides are 1) the high number of patients required to achieve enough power, which is challenging in a rare disease such as BPS with Hunner's disease and 2) the lack of within-subject comparison, which can be challenging in patient groups that have heterogeneous symptom profiles, a variety of associated co morbidities and subjective symptoms such as pain, urgency and dyspareunia.

Aggregated N-of-1 trial.

The N-of-1 trial is an RCT within an individual patient and implements a multi-crossover design. The aggregated (or combined) N-of-1 trial combines individual N-of-1 trials to study (sub)group effects [Shamseer 2015] [Punjaa 2016] [Moore 2010]. A recent successful example of an aggregated N-of-1 trial in the Netherlands showed that the results were comparable with that of a much larger RCT [Stunnenberg 2018] and the design has been previously implemented in a ZonMW 'Doelmatigheidsonderzoek' ZonMW Doelmatigheidonderzoek program [van Engelen 2017: https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/doelmatigheidsonderzoek-farmacotherapie/combining-n-of-1-trials-to-estimate-population-clinical-and-cost-effectiveness-of-drugs-using-bayesi].

Upsides are: 1) it also uses randomization, double blinding and placebo evaluation.2) it also applies within-subject comparison principles so that both placebo and intervention are evaluated in the individual patient. Within-subject comparison limits confounding covariates & counterbalances the naturally occurring disease symptom variation over time [Glasziou 2005]. It is therefore beneficial when evaluating therapy efficacy in diseases that have a heterogeneous symptom profile and subjective symptoms (e.g. pain and urgency) like BPS. 3) it requires considerably less patients (statistically efficient) for enough power compared to a RCT. Limitations of aggregated N-of-1 trials are: 1) less established research design, 2) only applicable for studying efficacy in chronic disease and non-curing therapies, and 3) the fact that the results can be negatively impacted by potential carry-over effects (therapy effects interfere with period where placebo is assessed), so adequate wash-out periods need to be incorporated into the study protocol.

Single crossover RCT.

A single crossover RCT design has the advantage that: it is a more established study design compared to an aggregated N-of-1 trial, and 2) uses less patients compared to a standard RCT (approximately half as much as a standard RCT). Downsides are similar to an aggregated N-of-1 trial, such as potential carry-over effects and it implements a single crossover and not a multi-

crossover design compared to an aggregated N-of-1 trial, therefore it is less adequate in limiting confounding covariates and studying carry-over effects compared to aggregated N-of-1 trial.

Discussion concerning the most adequate study design.

There has been debate between the study stake-holder workgroup (Radboudumc, NVU, ICP patient organization, IQ Healthcare) and the government parties (ZiN and ZonMW) on what the most adequate and feasible study method is to answer the research question.

Since BPS is an orphan disease (recognized within the European Research Network for rare diseases) , inclusion numbers of a design strongly influence the feasibility chances of the study.

Power calculations were therefore performed by our biostatistician (H. Groenewoud) for all 3 study designs (see extended power calculations in attached file). Data from Cervigni et al. 2017 and Nickel et al 2012 study were used since these studies are the ones that mostly resemble our study protocol in: 1) The therapy investigated (HA + CS or CS alone), 2) primary outcome parameter (VAS pain) were measured and 3) both were larger studies (98 and 110 pts) and included randomization.

We applied parameters from these studies for power calculations (see also statistical section and attachment); expected treatment effect of -4 on VAS pain (0-10) in the Cervigni study (see figure below). Placebo effect (on VAS pain) was -2 in the Nickel study and -3 in the Cervigni study. We calculated a SD of 2.62 from the Cervigni study.

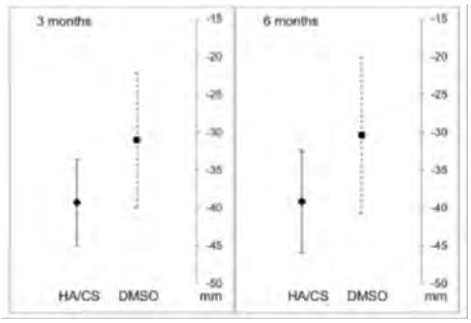


Figure: Source; Cervigni 2017. Improvement in VAS pain after HA-CS (GAG) therapy.

Nickel used placebo instillations and Cervigni used unblinded DMSO instillations (DMSO is not recommended in Dutch guidelines as therapy for BPS), so placebo-effect is likely smaller and more comparable to the Nickel study.

Numbers calculated to achieve the required >80% power (excluding lost-to-follow-up) were for:

- Standard RCT: n= 58; intervention effect estimate -4; placebo effect estimated -2
- Single crossover RCT: n= 30; intervention effect estimate -4; placebo effect estimated -2
- Aggregated N-of-1 trial: n= 28; intervention effect estimate -4; placebo effect estimated -2

Both Nickel and Cervigni studies reported a drop-out ratio between 17 - 25 % for 11 to 24 weeks follow-up.
The current study design is an adaptation of a previously submitted protocol. The members of the study stakeholder workgroup unanimously share the opinion that a standard RCT for this research question will be challenging to complete, mainly considering the large number of BPS patients with Hunner lesions required to perform this trial. There are several arguments for this :
1) This subgroup consists of just 10-20% of the entire BPS population
2) The number required for a standard RCT (approximately 80 pts with Hunner lesion BPS) have never been included in any other clinical study
3) Although we estimated that there a are approximately max. 600 clinical patients in the Netherlands, many patients will not be eligible for inclusion because they will have received surgical coagulation / ablation therapy for their Hunner lesions
4) Because from literature and experience, we know that BPS patients are often reluctant to participate in studies that include placebo groups or catherization because they are afraid it will increase their symptoms such as pain.
5) Many patients with Hunner lesion BPS have a heterogeneous symptom profile with predominantly subjective symptoms (pain, urge-frequency, dyspareunia) and frequent occurring comorbidities such as Sjögren's disease and IBS. Therefore, a study design that also performs a within-subject comparison (placebo and therapy evaluated in individual patient) is more adequate compared to a design that only performs a between-subject comparison (as is done in a standard RCT).

That is the reason why we had proposed to implement an aggregated N-of-1 design in the previous round.

ZonMW disagreed with us on this topic and considered a standard RCT feasible and the most desired study design. Doubts were expressed by ZonMW concerning potential carry-over effects in a crossover design that could confound measurements for the placebo-effect in our proposed aggregated N-of-1 trial. After thorough re-evaluation and discussions with the Dutch Healthcare Insurance Board (ZiN), we adapted our study protocol that takes both views into account and we adapted the study protocol to start and power for an RCT, but to continue (merger) it into an aggregated N-of-1 trial. This means we have a direct comparison between these two double blind

randomized methodologies, and since the aggregated N-of-1 trial needs half as much subjects, we have a back-up in case the required inclusion numbers for the RCT are not met. This merger of study designs was approved by both ZonMW and ZIN.

Our primary hypothesis:
GAG therapy is a cost-effective treatment for reducing bladder pain (compared to placebo; improvement of 2 or more on a VAS pain score; maximal pain in the last 3 days, scale 0-10) in BPS with Hunner lesions.

2. OBJECTIVES

This project implements a standard RCT design (primary design) which extends into an aggregated N-of-1 trial design (= secondary design to act as fail safe). The aim of this study is to evaluate short and long term efficacy and cost-effectiveness of GAG therapy in people with BPS with the Hunner lesion subtype (BPS patients with disease specific bladder inflammatory lesions).

All research questions are specified to the BPS subtype with Hunner lesions.

Primary research question:

- Can GAG therapy effectively reduce bladder pain measured with a VAS pain score (improvement of 2 or more compared to placebo on maximal pain reported in the last 3 days on a scale of 0-10) after 6 weeks of treatment ?

Secondary research questions:

- Can GAG therapy effectively reduce bladder pain measured with a VAS pain score (improvement of 2 or more compared to placebo on maximal pain reported in the last 3 days on a scale of 0-10) with long term treatment (4.5 months, if required 6 months)
- Can GAG therapy effectively improve the primary and secondary most dominant symptoms, as reported by individual patients and measured with a VAS scale (improvement of 2 or more compared to placebo on scale 0-10)?
- What is the effect of GAG therapy on subjective therapy response compared to placebo (measured by 7-point Global Response Assessment (GRA) score)
- What is the cost-effectiveness of GAG therapy as measured with the Medical Consumption Questionnaire (iMCQ) and the Productivity Cost Questionnaire (iPCQ)?
- What is the efficacy of GAG therapy in reducing symptom bother and burden compared to placebo (measured with O'Leary Interstitial Cystitis Symptom bother and Problem index) ?
- What is the construct validity of a PRO questionnaire that focuses on individual reported PRO measurements relating to symptom severity and bother specific to GAG therapy (designed and validated with Dutch urologists and BPS patients)?
- What is the efficacy of GAG therapy in improving overall quality of life measured with the EQ-5D 5L questionnaire (Dutch)?
- What is the efficacy of GAG therapy in improving voiding frequency?
- What is the efficacy of GAG therapy in reducing bladder inflammation (Hunner lesions) as assessed on urethrocystoscopy and bladder biopsy?

3. STUDY DESIGN

Our current study protocol is primarily based on a standard RCT (randomized, placebo controlled & double blinded), but continues as an aggregated (combined) N-of-1 trial that functions as a back-up plan in case inclusion rates do not meet the number for the required power. Although this is not the primary objective of the study and falls beyond this study proposal, this current design will also allow us to compare the 2 main methods (standard RCT and aggregated N-of-1 trial) and a single crossover RCT design, without compromising the scientific value of either of the methods to evaluate applicability for future study designs for BPS research. For this study, the outcome of the RCT design is the primary design for evaluation. Because of the lower numbers for power calculation required for the aggregated N-of-1 design, it will only replace the RCT design as primary design in case the inclusion numbers are not met for the RCT design.

It will also considerably reduce the risk that public finances are wasted in case the trial inclusion should fail to meet a sufficiently powered RCT.

This study will assess (randomized, placebo controlled & double blinded) short-term (6wks of 1x/wk treatment = primary objective) and long-term efficacy (24 wks of 1x/4wks treatment; prospective, non-randomized/non-blinded)

Study is performed at 10 sites (clinics) during two years of recruitment.

The intervention consists of 1 weekly dose of hyaluronic acid (1.6%) + chondroitin sulfate (2%) for 6 weeks which is the recommended dosage scheme in the Dutch guideline [Glas 2017]. The 1x/4wks treatment scheme (maintenance treatment), will also be evaluated.

The study design implements frequent measurement points to further increase the statistical accuracy [Stunnenberg 2015][Moore 2010].

The completion of this study (start - publishing manuscripts) will take 3.5 years.

For efficacy, patients will be evaluated with the recommended gold standard primary outcomes such as improvement on a VAS Pain Score [Engeler 2017][Kushner 2006] [Wyndaele 2005]. Secondarily, there will be a focus on patient reported outcomes measured with subjective therapy response (Global Response Assessment Likert scale) , symptom burden (VAS scale), a quality-of-life questionnaire and a validated BPS focused symptom questionnaire [Moore 2010] [Engeler 2017][Wyndaele 2005].

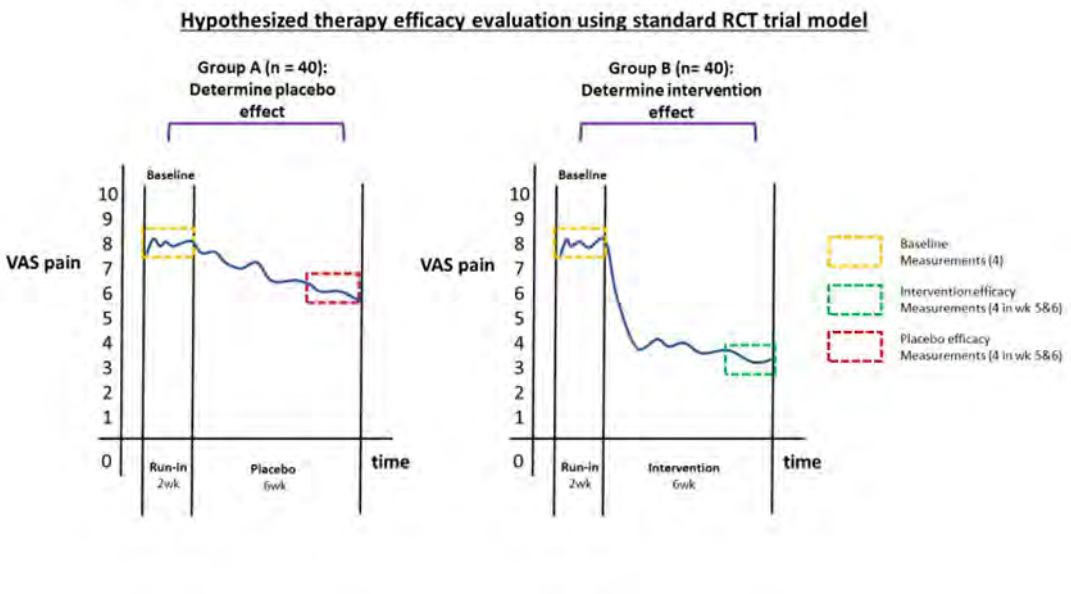
For cost-effectiveness, patients will be evaluated with validated questionnaires according to ZonMW guidelines for economic evaluations.

Additionally, the Dutch Healthcare Insurance Board insisted that we include urethrocystoscopical evaluation (the degree of bladder wall inflammation) as a biologic outcome parameter. Also, urine analysis will be investigated [Wyndaele 2005][Fall 2008].

To have an extra focus on patient reported outcomes, the study stakeholder workgroup has developed a questionnaire (PRO) for GAG therapy in BPS. The PRO questionnaire is designed and evaluated with patients from the Dutch BPS patient association (ICP) and expert Dutch urologists as part of this project. This questionnaire will be further validated by comparing it with the gold standard O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index questionnaire (Dutch) for construct validity.

Group A; n=40) baseline measurements (2wk, 4 measurements), placebo 6wk (4 measurements in wk 5 & 6)

Group B; n=40) baseline measurements (2wk, 4 measurements), intervention 6wk (4 measurements in wk 5 & 6)



Incorporation of aggregated N-of-1 trial design after 6 weeks:

The stake–holder work-group estimates that there is a reasonable risk that the study-group will not able to include the required 80 patients with Hunner lesion type BPS for this study.

To prevent a underpowered study scenario, we continue with an aggregated N-of-1 trial which consists 2 additional 6wk periods with intervention / placebo, making a total of 2 intervention periods (6wk) and 1 placebo period (6wk) in which the RCT functions as the first period (according to CONSORT; CENT 2015 guidelines) [Howick 2011]. An aggregated N-of-1 trial under the same conditions as a standard RCT is powered (>80%) at 28 patients (see Statistical analysis). An aggregated N-of-1 trial will have a clinically relevant within-subject comparison evaluation to reduce confounding covariates.

Efficacy of each intervention or placebo period is determined with 4 measurements in week 5 & 6 of each period. These measurements are compared with baseline measurements at start of study (the 4 measurements in the 2wks of study run-in period).

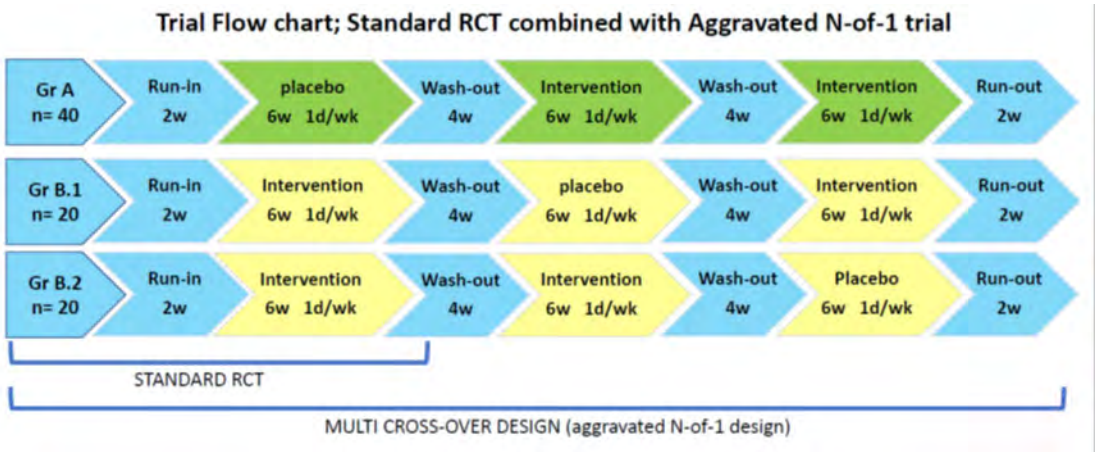
Groups will consist of (also see Figure Trial Flow Chart):

Group A; n=40) Placebo (6wk; RCT part) , placebo (6wk) , intervention (6wk) , intervention (6wk)

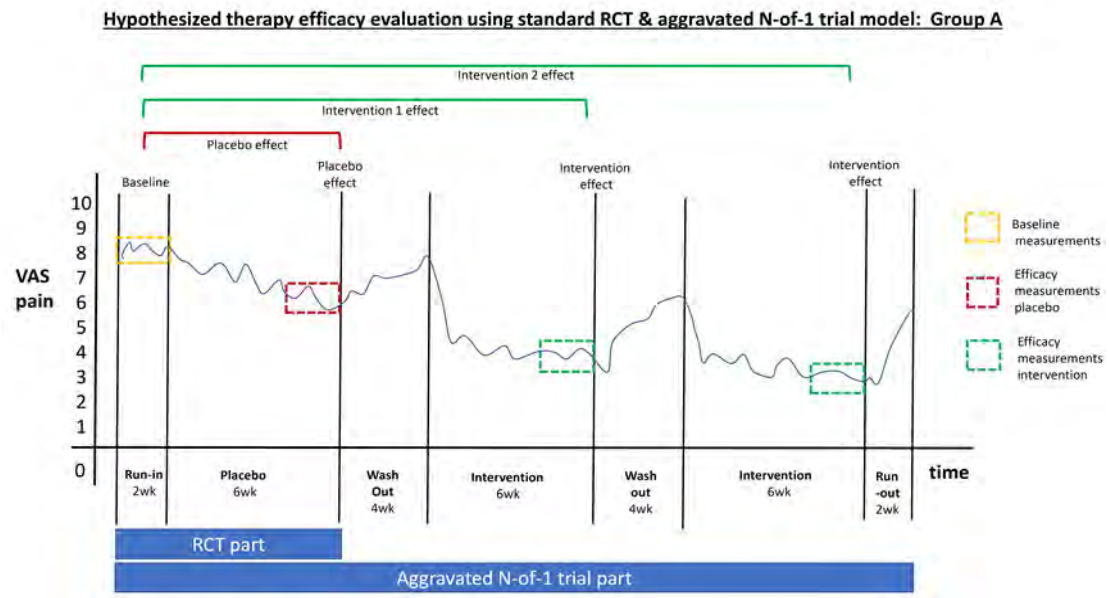
For double blinding & randomization reasons, Group B will be split in two:

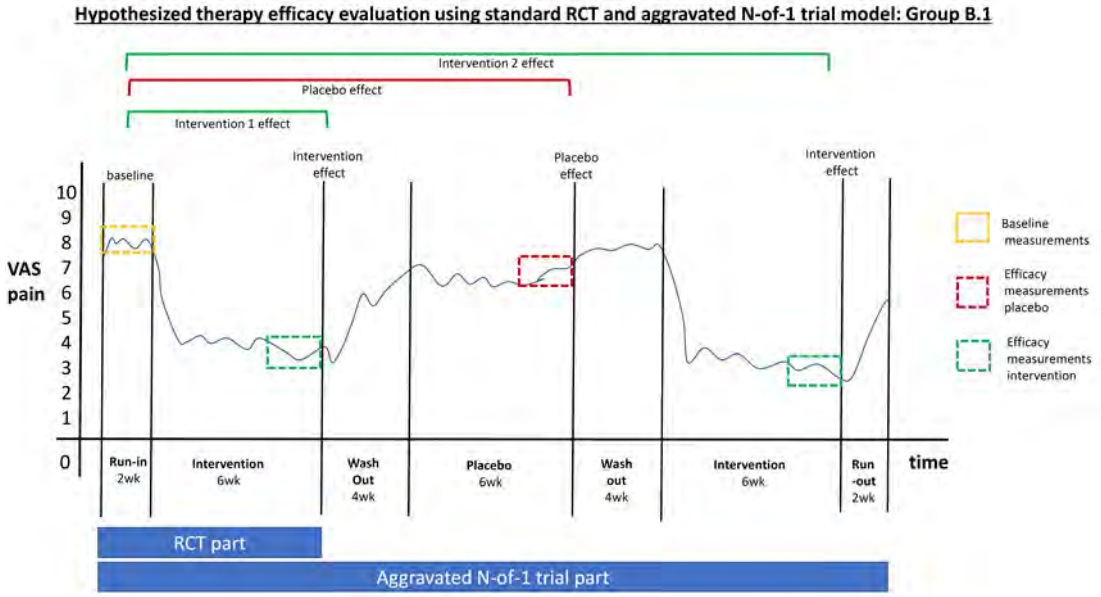
Group B.1; n=20) intervention (6wk; RCT part) , placebo (6wk) , intervention (6wk)

Group B.2; n=20) intervention (6wk; RCT part) , intervention (6wk) , placebo (6wk).



Below are 2 explanatory figures that schematically explain measurements and hypothetical results of Groups A and B.1 (B.2 is similar in approach to B.1):





Excluding / Limiting potential carry-over effects:

See also the explanatory figure below.

Wash-out periods are 4 weeks. Intervention or placebo is assessed at week 5 & 6 of each period.

This does require more patients compared to our previous submitted protocol.

This means that:

1) Group A (n=40) is unaffected by carry-over effects (starts with placebo, therefore no therapy-effect can interfere with placebo measurements). On its own, Group A contains enough number of patients to perform an aggregated N-of-1 trial analysis.

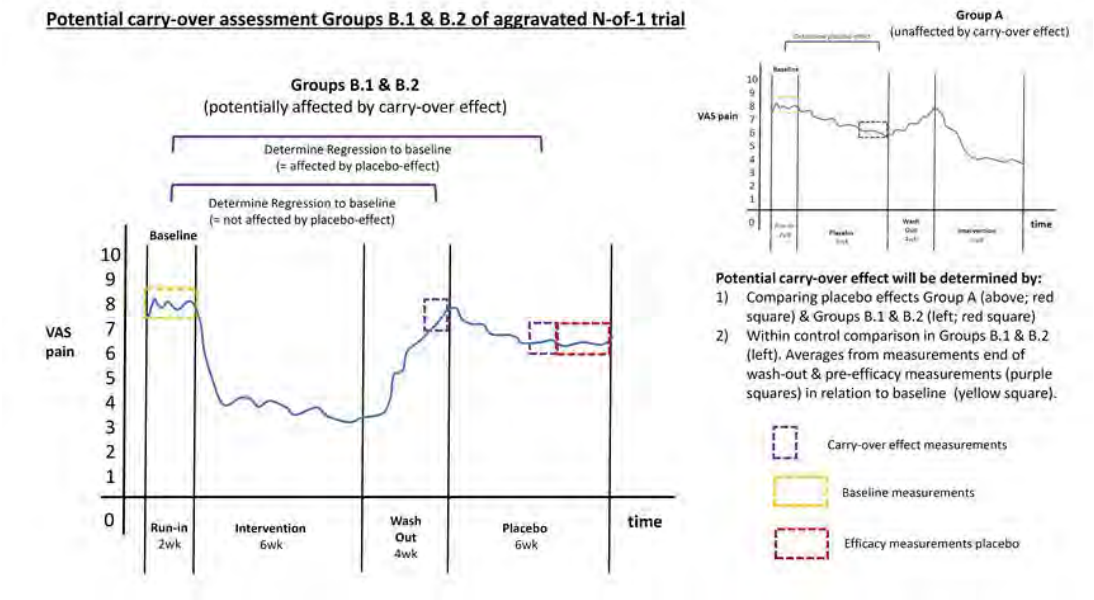
2) In Groups B.1 and B.2, there will be minimally 8 weeks between last therapy given and measurement of placebo effect. The work-group believes this is an adequate time-frame to prevent potential carry-over effects considering the clinical profile of the treatment.

Evaluating a potential carry-over effect

Potential carry-over effects will be determined (see Figure below)

1) Main analysis consists of a between-subject comparison (primary evaluation): Average placebo effects measured in the placebo periods in groups B.1 and B.2 will be compared to average placebo-effects measured in Group A (latter is not influenced by carryover effects).

2) Secondary, there will be a within-subject comparison (secondary evaluation): there will be 2 measurements done at week 4 of each wash-out period (before start treatment/ placebo period). These measurements are not influenced by a placebo effect. Another 2 measurements are done at week 4 of each placebo / intervention period (before the study efficacy measurements are performed). These measurements are influenced by a placebo effect. These measurements will be compared to the average (4) baseline measurements at the start of the study (run-in period) and measurements at week 4 of the placebo periods of Group A.



Interim evaluation

Study progress is regularly evaluated with 2 meetings/year with the stakeholder group, participating clinics and ZIN. After 1 year, there will be an interim evaluation with the stakeholder group and ZIN to assess recruitment rate for the study to evaluate if 80 patients can be included for RCT analysis.

STUDY POPULATION

3.1 Population (base)

BPS patients with the Hunner lesion subtype (BPS patients with disease specific bladder inflammatory lesions). The Netherlands has approximately 1500 - 4000 patients who are treated for BPS. Not all BPS subtypes have bladder wall abnormalities. The BPS subtype with Hunner lesions accounts for approximately 10-20% of all BPS patients (estimated 300-800 clinical patients in the Netherlands) and is therefore a rare subtype of an already rare disease.

3.2 Inclusion criteria

In order to be eligible to participate in this study, a subject must meet all the following criteria:

1) Adult patients (18 yrs or older) with symptomatic BPS with established Hunner lesions objectified with urethrocystoscopy in the 3 months prior to inclusion.
2) A VAS pain score (maximum pain during the last 3 days; scale 0-10) of at least 4.

3.3 Exclusion criteria

A potential subject who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

Will be limited to patients who have:

1) pain, discomfort in pelvic region of inflammatory bladder conditions due to any cause other than BPS with Hunner lesions, except for irritable bowel syndrome (IBS) and hypertonic pelvic floor or urine tract infections (UTI; <3 UTI's / year). This is noted by ESSIC as a confusable disease [van de Merwe 2007, contains an elaborate table for this].
2) had a urine tract infection in the previous 6 weeks.
3) received bladder instillations for BPS in the previous 3 months;
4) received intradetrusor Botulinum toxin (BOTOX) injections within the previous 12 months.
5) received transurethral coagulation/ablation therapy of Hunner lesions within the last 12 months, except for patients who have objectified Hunner lesion recurrence(s) on cystoscopy after coagulation/ablation therapy after at least 3 months' post-intervention.
6) started a new treatment for (chronic) pain (pharmacotherapy with medication form TCA group, like amitriptyline, pregabaline, nortriptyline) or urine tract infection in the last month. <u>After using one month stable dosage of pharmacotherapy they can be included in the study. The pharmacotherapy does needs to be continued during the whole study</u>.
7) Unable (also legal) to give informed consent.
8) Allergy/Sensibilisation for Methylcellulose Thea (this will be tested by applying one drop in one eye).

3.4 Sample size calculation

The study will be powered (>80%) for a standard RCT (n=80; consist of 58 + 22 to compensate for potential drop-outs). Power calculations were based on results from the randomized studies of Cervigni & Nickel [Cervigni 2017][Nickel 2012].

Cervigni used the same HA-CS instillations that is used in this study and showed a treatment effect of approximately -4 on a VAS pain scale (0-10). The Nickel study (placebo controlled) showed a placebo effect of approximately -2 on VAS pain (0-10). The Cervigni study (110 pts) showed a Std of 2.62. We used a two-sided test and an alpha of 0.05. Using these estimates for the power calculations (>80%) : we would require 58 pts in total to detect a significant difference with placebo.

The Nickel and Cervigni studies had 17-25% drop-out with a follow up of 11-24 wks (for 25%, this would be 15 pts in our study). These studies included all BPS subtypes and we only include the Hunner lesion BPS subtype in our study. This latter subgroup has more severe symptoms compared to the other subtypes and therefore risk of drop-out [Engeler 2017]. We also have a long follow up. Therefore, we increased our inclusion with 22 to a total of 80 pts.

<u>Additional power calculations for aggregated N-of-1 trial.</u>
Similar estimates as for the standard RCT were applied [Cervigni 2017][Nickel 2012]. The protocols adhere to the CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) protocols (details of the protocol are included in the attachment).

For power calculations, a mixed model with random intercept was used for patients and a random therapy effect was applied. Per patient there will be 2x4= 8 intervention and 4 placebo measurements for the primary and most relevant secondary endpoints (based on 2 intervention periods and 1 placebo period). We estimated a baseline variation in VAS between patients between average 5. We estimated natural fluctuations within each patient at 0,5 on the same VAS pain score. Calculations showed that for >80% power we would need 28 patients. Based on this and estimated drop-out numbers, the required sample sizes were calculated at a total of 38 patients.

4. TREATMENT OF SUBJECTS

4.1 Investigational product/treatment

The intervention is hyaluronic acid (1.6%) + chondroitin sulfate (2%) (IALURIL®, IBSA Farmaceutici Italia Srl, Lodi (LO) Italië). This is given in a weekly dosage for 6 weeks in two periods (first part of trial; 30wks) and in monthly dosages for 24 wks thereafter, which follows the recommended dosage scheme in the Dutch guideline [Glas 2017]. Product is registered as a medical device and is instilled into the bladder with a disposable urinary catheter.

For placebo, Methylcellulose Thea (0,5%) is used (Laboratoires Théa 12, rue Louis Blériot 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 France) is registered (as a drug) for the use as artificial tears to treat dry or irritated eyes. It is an over-the-counter available therapy. Since it is an inert gel (non-irritating and hypo-allergenic) that accurately mimics the investigational product (viscosity), it is considered a safe and applicable placebo treatment for the current trial. Product will be instilled into the bladder with a disposable urinary catheter 1/wk for 6 weeks during the trial.

4.2 Use of co-intervention

Most patients have a multimodality treatment for BPS-IC. Often with analgesics (NSAID, tricyclic antidepressants (amitriptyline), opioids), anticholinergics, Beta-3 receptor agonist, prophylactic antibiotics, Percutaneous or Transdermal electrical nerve stimulation, pelvic floor physiotherapy, psychological treatments (to help coping with chronic pain). If analgesics, anticholinergics or Beta-3 receptor agonists are already used, then these should be given at stable dosage during the trial. No new treatments given within the last month before start of trial.

4.3 Escape medication

In case of significant flare-up in pain the following medication is allowed (and documented) to use:

Analgesics:

Paracetamol: 1-4dd 500-1000-mg (max. 4000 mg/day) **and** Diclofenac 1-3dd 12,5 – 25mg (max. 75mg/day) **or** Tramadol : 1-4 dd 50-100mg (max 400mg/day).

In case of a confirmed urine tract infection (UTI) (with urine sediment with positive nitrite at least) : Patients can get a therapeutic antibiotic treatment course according to Dutch NVU guidelines.

Urine tract infection will be documented as AE and if it happens during a treatment or placebo period, then this period is considered invalid for final evaluation.

5. INVESTIGATIONAL PRODUCT

5.1 Name and description of investigational product(s)

This study uses a single commercially available GAG-therapy product (medical device registration) for intravesical use (IALURIL®, IBSA Farmaceutici Italia Srl / Goodlife Pharma, Lodi, Italie) containing chondroitin sulphate 2% and hyaluronic acid 1.6% as active ingredients. Glycosaminoglycans are molecules (polysaccharides) that bind H2O molecules into a gel that adheres and coats the bladder wall, thereby forming a buffer between bladder cells and the urine. GAG's (the GAG-layer) are part of the normal bladder mucosal barrier and defence. GAG therapy repairs the GAG layer which prevents the influx of irritants and solutes from entering the inflamed (damaged) bladder wall and thereby reduces inflammation, pain and urgency symptoms.

Placebo: Methylcellulose Thea (0,5%) (Laboratoires Théa 12, rue Louis Blériot 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 France) is registered (as a drug) for the use as artificial tears to treat dry or irritated eyes. It is an over-the-counter available therapy. Since it is an inert gel (non-irritating and hypo-allergenic) that accurately mimics the investigational product (viscosity), it is considered a safe and applicable placebo treatment for the current trial.

Both investigational product and placebo will be transferred (sterile) into blinded 50ml syringes by Pharmacy departments of investigation sites.

5.2 Summary of findings from non-clinical studies

There are several preclinical studies that demonstrate the 1) location and function of the bladder GAG layer 2) GAG layer damage in BPS-IC and 3) the efficacy of GAG replenishment therapy [Janssen 2013][Rozenberg 2020][Hauser2009][Offiah2016]. Studies on in vitro and in vivo models show that GAG's are important for epithelial barrier function and by treating a damaged urothelium with a GAG therapy (instillation), urothelium is aided in repair which reduce of inflammatory response [Rozenberg 2020][Hauser 2009][Engles 2012][Stellavato 2019].

5.3 Summary of findings from clinical studies

In an open-label single arm study by Porru and colleagues, the efficiency of intravesical CS/HA combination therapy was evaluated in IC/PBS patients. Twenty-two patients with IC/BPS received intravesical instillations (40 mL) of sodium HA 1.6% and CS 2.0% in 0.9% saline solution (IALURIL®) (IBSA Farmaceutici Italia Srl, Lodi, Italie) once weekly for 8 weeks, then once every 2 weeks for the next 6 months. Parameters included visual analogue scale (VAS) for pain and urgency, number of voids per day, mean voiding volume, Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI) and Pain Urgency Frequency (PUF) questionnaire.

The score for urgency was reduced from 6.5 to 3.6 (P=0.0001), with a reduction in pain scores from an average of 5.6 to 3.2 (P=0.0001). The average urine volume increased from 129.7 to 162 mL (P<0.0001), with a reduction in the number of voids in 24 hours, from 14 to 11.6 (P<0.0001).

The IC Symptom and Problem Index decreased from 25.7 to 20.3 (P<0.0001), and the PUF score, from 18.7 to 12.8 (P<0.0001) [Porru 2012].

Cervigni and colleagues reported the long-term results of intravesical CS/HA therapy in 12 IC/BPS patient's refractory to other treatments. They used a combination of HA 1.6% and CS 2.0% over a period of 3 years assessing symptoms and quality of life using a visual analogue scale, 3-day voiding diaries and validated questionnaires. Improvements in bladder function were sustained for 3 years (mean number of daily voids decreased from 17.8 at baseline to 15.5 at 9 months and 11.9 at 3 years, and mean volume per void from 136.8 mL at baseline to 143.9 mL at 9 months and 180.9 mL at 3 years). Quality of life assessments confirmed these improvements [Cervigni 2012].

Another randomized, open-label, multicentre study by Cervigni et al. in 2017 involving 110 women with BPS/IC that received either HA/CS or DMSO in ratio (HA/CS:DMSO) 2:1. Thirteen weekly instillations of HA (1.6%)/CS (2.0%) or 50% DMSO were given. Patients were evaluated at 3 (end-of-treatment) and 6 months. Primary endpoint was reduction in pain intensity at 6 months by visual analogue scale (VAS) versus baseline. Secondary efficacy measurements were quality of life and economic analyses.

A significant reduction in pain intensity was observed at 6 months in both treatment groups versus baseline (P < 0.0001) in the intention-to-treat population. Treatment with HA/CS resulted in a greater reduction in pain intensity at 6 months compared with DMSO for the per-protocol population (mean VAS reduction 44.77 ± 25.07 vs. 28.89 ± 31.14, respectively; P = 0.0186). There were no significant differences between treatment groups in secondary outcomes. At least one adverse event was reported in 14.86% (pain) and 30.56% of patients in the HA/CS and DMSO groups, respectively. There were significantly fewer treatment-related adverse events for HA/CS versus DMSO (1.35% vs. 22.22%; P = 0.001). Considering direct healthcare costs, the incremental cost-effectiveness ratio of HA/CS versus DMSO fell between 3735€/quality-adjusted life years (QALY) and 8003€/QALY.

Ömer Gülpınarite studied 53 BPS IC patients with inadequate clinical response after 6 months of conservative treatment comparing for the first time intravesical HA/CS combination and intravesical HA. In total, 53 patients met the study criteria. There were 30 patients in the HA-CS group (mean age: 48.47 years old) and 23 patients in the HA group (mean age: 49.61 years old) (P>0.05). The initial PST was positive in 71.7% patients (38/53) overall with no difference between groups (P>0.05). Responses for VAS, ICSI, Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI), 24-hour frequency/nocturia statistically improved in both groups at 6 months. There was no significant difference in symptomatic improvement (P>0.05). Eight patients had mild adverse events [Gulpinarite 2014].

In another study, Gülpınarite [2018] randomized 42 BPS-IC patients to CS and HA groups. Patients were evaluated for visual analogue pain scale (VAS), interstitial cystitis symptom index (ICSI), interstitial cystitis problem index (ICPI), voiding diary for frequency/nocturia, and mean urine volume per void at the beginning of the therapy and after 6 months.

Results: VAS pain, ICSI, ICPI, frequency at 24 h and nocturia results have improved significantly at both treatment arms. Intravesical CS was also found superior to intravesical HA in terms of 24 h frequency, nocturia and ICPI (P < 0.05). No severe adverse effects were reported.

5.4 Summary of known and potential risks and benefits

Gülpınarite [2018] reported no serious AE's in 42 patients receiving GAG therapy. Cervigni et al. published a safety study in 2016 for CS + HA (IALURIL®) bladder instillations for BPS-IC patients and reported no serious adverse events and 1 treatment related AE that led to study withdrawal (bladder pain) in a total of 74 patients (1.35%).

5.5 Description and justification of route of administration and dosage

Investigative product is given in a weekly dosage for 6 weeks in two periods (first part of trial; 7.5 months) and in monthly dosages for 6 months thereafter, which follows the recommended dosage scheme in the Dutch guideline [Glas 2017]. Product is registered as a medical device and is instilled into the bladder with a disposable urinary catheter. Placebo is administered in the same manner as investigative product. It will be given in a weekly dosage for 6 weeks (1 period).

5.6 Dosages, dosage modifications and method of administration

Instilled into the bladder with a blinded syringe connected to a disposable urinary catheter according to treatment scheme explained in section 7.3.

5.7 Preparation and labelling of Investigational Medicinal Product

Investigative product and placebo products are transferred from original package into in blinded syringes in sterile manor by clinical pharmacy following protocol that has been set-up by pharmacy dept Radboudumc, Nijmegen (Also see appendix D5). Samples are coded by local investigator according to GCP guidelines and given to blinded GCP certified nurse/ physician to blinded patient. Randomisation and coding labelling of investigative treatments and placebo will software generated. Randomization will be registered in Castor EDC. Programming and digital environment (Castor EDC) will be set-up in collaboration with Radboud Technology Centre Clinical studies.

5.8 Drug accountability

Investigative product will be prescribed and reimbursed via a separate 'zorgcode' that has been set-up by the ZIN for this trial. Investigative product and placebo will be transferred into blinded syringes by local by pharmacy dept. of investigational sites according to protocol that has been set-up by clinical pharmacy dept of Radboudumc. This can alternatively be done via a 'bereidingsverzoek', whereby this procedure is done by clinical pharmacy dept of Radboudumc and shipped to investigative site to site investigator who then distributes product to blinded

physician/ GCP approved nurse for administration. Excess or not used trial products will be taken in by local site investigator for documentation and destruction according to local hospital guidelines (via clinical pharmacy). Products are non-toxic.

6. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT

Not applicable

7. METHODS

7.1 Study parameters/endpoints

7.1.1 Main study parameter/endpoint

- VAS Pain score (maximal pain during last 3 days, scale 0-10)

Therapy efficacy definition (definition of success) was defined by the stakeholder workgroup that included 2 patient representatives from the patient association ICP:

Because of heterogeneity of symptoms in patients. Efficacy of GAG therapy for BPS with Hunner lesions is defined as:

Improvement of 2 points on the VAS pain score (maximum bladder pain in the last 3 days) (scale 0-10)
or
Improvement of 2 points on the VAS score (scale 0-10) on the most dominant symptom that is reported by individual patient
or
Show improvement (5-7) on a 7-point Global Response Assessment (GRA) scale.

7.1.2 Secondary study parameters/endpoints (if applicable)

- *VAS pain score (average pain during the last 3 days, scale 0-10)*
- *7-point Global Response Assessment (GRA) scale*
- *VAS dominant symptom burden score (0-10) (for 2 most dominant symptoms)*
- *Voiding urgency as single item from the validated OS ICSI / PI questionnaire (5 point Likert Scale)*
- *Voiding frequency as single item from the validated Genito-Urinary Pain Index questionnaire (5 point Likert scale)*
- *O'Leary Sant Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index (OS ICSI / PI) (Dutch)*
- *Patient Reported Outcome Measurement (PRO) short form (Dutch). This includes documentation specific burden by therapy and start/stop of other BPS treatments (see attachments).*
- *Frequency, nocturia, urgency, max. & average bladder capacity on Standard Voiding diary (2x 24h),*
- *EQ-5D 5L Quality of Life questionnaire (Dutch)*

- *Urine sediment nitrite, leucocytes and erythrocytes; Screening for bacterial UTI and inflammation.*
- *Patient Reported Outcome Questionnaire extended version (see attachments). (Dutch). This includes adverse events (AE) reporting and documentation of start/stop of other BPS treatments.*
- *Cost effectiveness parameters derived from: Medical Consumption Questionnaire (iMCQ) (Dutch) and Productivity Cost Questionnaire (iPCQ) (Dutch)*
- *Urethrocystoscopically evaluated parameters. Number of Hunner lesions, Estimated % of inflammation of bladder wall (VAS scale 0-100%) & Overall assessment of degree of bladder inflammation (5 point Likert scale). Cystoscopy will be calibrated for bladder volume and scope insertion dept and if possible, photo-capture of all bladder quadrants) with bladder capacity measurement, for secondary evaluation.*

7.1.3 Other study parameters

- Additional and pre-study Urethrocystoscopical evaluation (if performed)
- Additional and pre-study Voiding diary parameters (2x 24h) (if performed)
- Urine-analysis (sediment and/or culture).
- Pathology reports of bladder biopsies (mast cell counts, inflammation, mucosal defects) [Logadottir 2014]
- Urodynamic investigation parameters (if performed)
- Adverse events (Clavien Dindo system)

7.2 Randomisation, blinding and treatment allocation

After a patient has been found eligible for inclusion at one of the study sites they will be reviewed and processed in Castor EDC by site investigator. After registering the patient data in the secure electronic database (Castro EDC software; according to GMC guidelines), patient will receive a code and key and is then randomized (software generated). After randomization, local investigator can view the randomization outcome in Castor EDC. Local investigator coordinates with the local or external pharmacy dept. to prepare investigated product and/or placebo according to the allocated treatment schedule. Placebo and interventions will be delivered in similar sterile, non-distinguishable 50ml syringes and connecting catheters (also see document D3.). The local unblinded investigator provides study products to blinded treating clinician / GMC certified nurse who administers it to the blinded patient. The key and code data will be stored secure and can only be accessed by the certified investigators (who are not part of the clinical management of the designated patient). The key can be broken (revealed) in case of relevant adverse events or at the end of the study after contacting the primary investigators.

<u>Randomization:</u>

See also section 'current study design'. Permuted-block randomization is applied (including the standard RCT & the aggregated N-of-1 trial) and all randomization will be performed at the start of the study.

In short:

Initial cohort will be randomized (blinded) for the standard RCT into two equal groups:
Group A; placebo 6wk (n=40)
Group B; intervention 6wk (n=40).

Also, randomisation (blinded) is performed for the aggregated N-of-1 trial section. For this, Group B will be further randomized in in two equal groups:

- Group B.1 (n=20); intervention, placebo, intervention
- Group B.2 (n=20); intervention, intervention, placebo.
- Group A (n=40); continues protocol with placebo, intervention, intervention.

So for each patient (N= 80 in total), there will be three 6-week periods in which the intervention (A) or placebo (B) is given in a 2:1 ratio, with 4-week wash-out periods in between and a 2-week run-in and a 2-week run-out period.

Follow up: 30 weeks for the double-blinded placebo controlled study and 24 weeks for the unblinded, non-placebo controlled part of the trial (total 54 weeks) .

7.3 Study procedures

Inclusion / exclusion procedure.
After patient gone through inclusion/exclusion criteria screening by site investigator. They will be informed of study (orally and with patient information folder). After informed consent consultation, they will be scheduled for urethrocystoscopy and urine analyses (urine sediment and if indicated urine culture). If the patient has received a urethrocystoscopy in the prior 3 months, with confirmed Hunner lesions, only a urine sediment is performed. Urethrocystoscopy (calibrated for bladder volume and if possible, photo-capture of all bladder quadrants). Recorded are: Number of Hunner lesions, Estimated % of inflammation of bladder wall (VAS scale 0-100%) & Overall assessment of degree of bladder inflammation (7 point Likert scale). In cases where no active Hunner lesions are seen on cystoscopy or have a urine tract infection subjects will not be included in the study (with a possibility of an inclusion later point depending on eligibility/ case dependent circumstances). Potential rare allergic reaction to Methylcellulose Thea (placebo) will be investigated by testing the product as eye-drops in each patient. An allergic response is cause for exclusion from the study.

Study procedures:
After this , subjects will undergo a 2 week run–in period for baseline measurements (voiding diary and online questionnaires; see schedule below) before starting first of three 6 week treatment

periods where they receive weekly IALURIL® or placebo instillations via catheter. There will be 4 week wash-out periods between treatment periods (protocol and measurements (frequency of measurement) taken is depicted in schedule below). If during a wash-out period, there is a valid reason (holiday, sickness such as a urine tract infection), where the subject cannot fully participate or complete the next treatment period, then the start of the next 6 week treatment period can be postponed with a maximum of 5 weeks.

At week 8 (at end of treatment period 1), urethrocystoscopy and urine analysis is performed.

After completing three 6w treatment periods (between wk 28-30) , another urethrocystoscopy and urine analyses is performed. Patients will then be evaluated during a 2 wk run-out period (online questionnaires).

Although recommended cystoscopically evaluation frequencies are not described in national or international guidelines and the use of regular cystoscopy for follow-up differs amongst treating urologists, three cystoscopies in a 30wk period is in line with a regular clinical follow-up scheme for Hunner lesion BPS-IC patients. Voiding diaries and validated questionnaires like the O'Leary Sant ICSI ICPI and VAS pain scores are recommended in guidelines for clinical follow up, but no recommendation is given as to the frequency this should be applies. The frequency of questionnaires used in this trial, although predominantly short and concise, are likely increased compared to average clinical follow-up creating potential additional burden. Cost effectiveness analyses (iMCQ and iPCQ) as PRO questionnaires are not part of routine clinical follow up and cause an additional burden for study participants.

Protocol 1a: Double blinded, placebo controlled evaluation of short term efficacy of 1 dosage / wk therapy scheme.

Run-in period = baseline (wk 1 & 2) (4 measurements), Week 3, 5 & 6 of each placebo/intervention period (5 measurements / period; wk 5, 7 & 8 (5x), wk 15, 17 & 18 (5x), wk 25, 27 & 28 (5x), Week 4 of each wash-out period (2 measurements/ period; wk 12 (2x), 22 (2x), run-out (wk 29 & 30 (4x):

- *VAS Pain score (maximal pain during last 3 days, scale 0-10) & VAS pain score (average pain during the last 3 days, scale 0-10)*
- *7-point Global Response Assessment (GRA) scale*
- *VAS dominant symptom burden score (0-10) (for 2 most dominant symptoms)*
- *Voiding urgency as determined from the validated OS ICSI / PI questionnaire*
- *Voiding frequency as determined on the validated Genito-Urinary Pain Index questionnaire*

Run-in= baseline wk 1 (1 measurement), Week 6 of each intervention/placebo period (wk 8,18, 28 (1x) :

- *O'Leary Sant Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index (OS ICSI / PI) (Dutch)*

- *Patient Reported Outcome Measurement (PRO) short form (Dutch). This includes adverse events (AE) reporting and documentation of start/stop of other BPS treatments (see attachments).*
- *Standard Voiding diary (2x 24h),*
- *EQ-5D 5L Quality of Life questionnaire (Dutch)*
- *Urine-analysis (urine sediment)*
- *Patient Reported Outcome Questionnaire extended version (see attachments). (Dutch).*
- *Medical Consumption Questionnaire (iMCQ) (Dutch)*
- *Productivity Cost Questionnaire (iPCQ) (Dutch)*

<u>In 4 wks before wk 1, wk 8 & wk 30 :</u>

- *Patient Reported Outcome Questionnaire (baseline & final short & long term evaluation)*
- *Urethrocystoscopy (calibrated for bladder volume and if possible, photo-capture of all bladder quadrants). Recorded are: Number of Hunner lesions, Estimated % of inflammation of bladder wall (VAS scale 0-100%) & Overall assessment of degree of bladder inflammation (5 point Likert scale). (Note: Office urethrocystoscopical evaluation (NOT under general anaesthesia), including the additional cystoscopy at wk 8 was requested by the Dutch Healthcare Insurance Board to obtain more biologic data on therapy efficacy. Cystoscopy is also frequently done in patients in routine clinical follow-up).*

Protocol 1b ; Extension trial for evaluating long term efficacy of 1 dosage/ 4 weeks maintenance therapy scheme.

<u>Wk 32, 36, 40, 44, 48, 54:</u>

- VAS Pain score (maximal pain during last 3 days, scale 0-10)
- VAS pain score (average pain during the last 3 days, scale 0-10)
- 7-point GRA scale (Likert scale)
- VAS symptom burden, 2 most dominant symptoms (0-10)
- Voiding urgency as single item from the validated OS ICSI / PI questionnaire
- Voiding frequency question as single item from the validated Genito-Urinary Pain Index questionnaire

<u>WK 30, 40, 48:</u>

- O'Leary Sant Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index (OS ICSI / PI) (Dutch)
- Patient Reported Outcome Measurement (PRO) questionnaire (see attachments). (Dutch). This includes adverse events (AE) reporting and documentation of start/stop of other BPS treatments.
- EQ-5D 5L Quality of life questionnaire (Dutch)

<u>Other outcome measures recorded (not specific of time point):</u>

- Urethrocystoscopical evaluation (if performed)
- Voiding diary parameters (2x 24h) (if performed)

- Urine-analysis (sediment and/or culture)Urine sediment and/or culture analysis is advised when patients experience an increase in symptoms such as pain during the study (to rule out urine tract infections).
- Pathology reports of bladder biopsies (mast cell counts, inflammation, mucosal defects) [Logadottir 2014]
- Urodynamic investigation parameters (if performed)
- Adverse events (Clavien-Dindo system)

7.4 Withdrawal of individual subjects

7.4.1 Specific criteria for withdrawal (if applicable)

Subjects can leave the study voluntarily at any time for any reason if they wish to do so without any consequences, beside not receiving reimbursement for the therapy anymore.

If during baseline screening, the urethrocystoscopy shows no active Hunner lesions or a upon evaluation or patient has a bacterial urine tract infection, patients shall be withdrawn from the study.

The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons such as relevant AE's or SAE.

If during a wash-out period, there is a valid reason (holiday, sickness such as a urine tract infection), where the subject cannot fully participate or complete the next treatment period, then the start of the next 6 week treatment period can be postponed with a maximum of 5 weeks and this will not be regarded as a protocol violation or reason for withdrawal.

7.5 Replacement of individual subjects after withdrawal

If during baseline screening, the urethrocystoscopy shows no active Hunner lesions or a upon evaluation or patient has a bacterial urine tract infection, patients shall be withdrawn and replaced.

7.6 Follow-up of subjects withdrawn from treatment

Patients that are withdrawn from the study due to relevant AE's, will be aided with the appropriate insurance for medical trials as part of this study. They will also be reviewed by the independent expert as part of this study. Subject will be medically followed up treating physician and investigator until adverse event has seized.

7.7 Premature termination of the study

At 1 year, there will be a 'Go/No-Go' meeting with study stakeholder workgroup and the ZIN to evaluate study progress (inclusion rate). If it is decided that study will be terminated,

all study sites and study patients will be informed accordingly with a detailed letter. Also, a detailed letter to the treating physician will be sent explaining circumstances and follow-up. ZIN will determine the procedure whether and when reimbursement for the study medication is halted/permanently reinstated and can terminate the study if needed when for instance , reimbursement is reinstated.

8. SAFETY REPORTING

8.1 Temporary halt for reasons of subject safety

In accordance to section 10, subsection 4, of the WMO, the sponsor will suspend the study if there is enough ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety. The sponsor will notify the accredited METC without undue delay of a temporary halt including the reason for such an action. The study will be suspended pending a further positive decision by the accredited METC. The investigator will take care that all subjects are kept informed.

8.2 AEs, SAEs and SUSARs

8.2.1 Adverse events (AEs)

Adverse events are defined as any undesirable experience occurring to a subject during the study, whether considered related to [the investigational product / trial procedure/ the experimental intervention]. All adverse events reported spontaneously by the subject or observed by the investigator or his staff will be recorded.

8.2.2 Serious adverse events (SAEs)

A serious adverse event is any untoward medical occurrence or effect that

- results in death;
- is life threatening (at the time of the event);
- requires hospitalisation or prolongation of existing inpatients' hospitalisation;
- results in persistent or significant disability or incapacity;
- is a congenital anomaly or birth defect; or
- any other important medical event that did not result in any of the outcomes listed above due to medical or surgical intervention but could have been based upon appropriate judgement by the investigator.

An elective hospital admission will not be considered as a serious adverse event.

Procedures for handling the serious adverse events.

The investigator will report all SAEs to the sponsor without undue delay after obtaining knowledge of the events, except for the following SAEs: urine tract infections requiring hospitalization for treatment (Except urosepsis), since this is an SAE that can be induced in rare instances due to catherization or cystoscopy and are unrelated to investigative product. Secondarily, hospitalization can also be dependent on type of bacteria with resistance patterns with sensitivity to only intravenous antibiotics.

The sponsor will report the SAEs through the web portal *ToetsingOnline* to the accredited METC that approved the protocol, within 7 days of first knowledge for SAEs that result in death or are life threatening followed by a period of maximum of 8 days to complete the initial preliminary report. All other SAEs will be reported within a period of maximum 15 days after the sponsor has first knowledge of the serious adverse events.
The sponsor delegates the task of processing SAEs to the Radboudumc Technology Centre Clinical Studies (RTC CS). All sites will report SAE to them, and they will check if reporting is complete and accurate and if it has been reported in the CRF. They also communicate with the PI for medical evaluation and RTC CS will process this in ToetsingOnline. An annual safety report will be constructed. They will also regulate follow-up of patients with a SAE.

8.2.3 Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs)

Adverse reactions are all untoward and unintended responses to an investigational product related to any dose administered.

Unexpected adverse reactions are SUSARs if the following three conditions are met:

1. the event must be serious (see chapter 9.2.2);
2. there must be a certain degree of probability that the event is a harmful and an undesirable reaction to the medicinal product under investigation, regardless of the administered dose;
3. the adverse reaction must be unexpected, that is to say, the nature and severity of the adverse reaction are not in agreement with the product information as recorded in:
   - Summary of Product Characteristics (SPC) for an authorised medicinal product;
   - Investigator's Brochure for an unauthorised medicinal product.

The sponsor will report expedited the following SUSARs through the web portal *ToetsingOnline* to the METC via webportalToetsingOnline:

- SUSARs that have arisen in the clinical trial that was assessed by the METC;
- SUSARs that have arisen in other clinical trials of the same sponsor and with the same medicinal product, and that could have consequences for the safety of the subjects involved in the clinical trial that was assessed by the METC.

The remaining SUSARs are recorded in an overview list (line-listing) that will be submitted once every half year to the METC. This line-listing provides an overview of all SUSARs from the study medicine, accompanied by a brief report highlighting the main points of concern.

The expedited reporting of SUSARs through the web portal Eudravigilance or ToetsingOnline is enough as notification to the competent authority.

The sponsor delegates the task of processing SUSARs to the Radboudumc Technology Center Clinical Studies (RTC CS). All sites will report SUSARs to them and they will check if reporting is complete and accurate and if it has been reported in the CRF. They also communicate with the PI for medical evaluation and RTC CS will process this in ToetsingOnline. The secure electronic key and code data can be broken (revealed) in case of SUSARs by the primary investigators. They will also regulate follow-up of patients with a SAE.

The expedited reporting will occur not later than 15 days after the sponsor has first knowledge of the adverse reactions. For fatal or life threatening cases the term will be maximal 7 days for a preliminary report with another 8 days for completion of the report.

8.3 Annual safety report

In addition to the expedited reporting of SUSARs, the sponsor will submit, once a year throughout the clinical trial, a safety report to the accredited METC, competent authority, and competent authorities of the concerned Member States.
This safety report consists of:

- a list of all suspected (unexpected or expected) serious adverse reactions, along with an aggregated summary table of all reported serious adverse reactions, ordered by organ system, per study;
- a report concerning the safety of the subjects, consisting of a complete safety analysis and an evaluation of the balance between the efficacy and the harmfulness of the medicine under investigation.

8.4 Follow-up of adverse events

All AEs will be followed until they have abated, or until a stable situation has been reached. Depending on the event, follow up may require additional tests or medical procedures as indicated, and/or referral to the general physician or a medical specialist.
SAEs need to be reported till end of study within the Netherlands, as defined in the protocol

8.5 Data Safety Monitoring Board (DSMB) / Safety Committee

There is a widespread clinical use of the investigative product and the very low AE (no serious AE's) reported in pervious trials, therefore no DSMB is needed. A safety committee is formed by 1) PI, 2) a clinical investigator 3) a urologist (clinical expert) that part of the stake holder workgroup and a patient representative (who is also part of the stakeholder workgroup). If there is no consensus, the independent expert will be consulted who will have final authority. ,

9. STATISTICAL ANALYSIS

9.1 Primary study parameter(s)

Standard RCT:
Analysis of covariance (ANCOVA) is used with VAS pain as primary outcome measurement, with baseline as covariate. These are used to compare HA-CS treatment and placebo. For this, the 4 VAS pain measurements from baseline were compared to the 4 VAS pain measurements at week 5 & 6 of the treatment / placebo period (primary endpoint). Multiple imputation will be used to impute missing data in case of dropouts for lack of efficacy or adverse event in case of dropouts for other reasons to compare HA-CS treatment and placebo. We will assess the magnitude and patterns of data missingness. Indicator variables will be used to assess whether data are missing at random. In case data appear to be missing (completely) at random, multiple imputation will be employed, in which the number of imputations is dependent on the number of missing data.[White 2011]

Intention to treat (ITT) , includes all randomized patients, and the per protocol (PP) population, will include patients who complete the study without any major protocol violation.

Aggregated N-of-1 trial:
Hierarchical Beyesian modelling is used for statistical analysis [Stunnenberg 2015][Shamseer 2015]. The N-of-1 trial results from each patient will be aggregated into a sample mean and variance, assuming a normal distribution centred around the patient's true mean effect and variance. All patients who completed at least 1 treatment and 1 placebo period will be included within the aggregated analysis, with inclusion of all available data.
Carry-over effects will be assessed by comparing average VAS pain measured at wk 5 & 6 of placebo period between Group A (unaffected by carry-over effect) and Groups B.1 and B.2 (potentially affected by carry-over effect). As extra within-subject control, baseline VAS scores (4x) will be compared with VAS scores (2x) taken in the week prior to start of placebo period and at week 4 (2x) of the placebo period. If carry-over effect (placebo) in groups B.1 & B.2 is > 0.5 on VAS score compared to Group A, they will not be incorporated in final statistical analysis for the aggregated N-of-1 trial.

9.2 Secondary study parameter(s)

See section 9.1

9.3 Other study parameters

Healthcare utilization will be determined in accordance with the guidelines from the guideline from the Dutch Healthcare Insurance Board (Zorginstituut Nederland). Although GAG therapy is registered as medical device, the protocol for cost effectivity and cost utility analysis is better suited using the standard protocol for therapy.

COST EFFECTIVENESS ANALYSIS (CEA)

GENERAL CONSIDERATIONS

This study investigates the cost-effectiveness of GAG therapy bladder instillations for BPS patients with Hunner lesions. The economic evaluation is based on the general principles of a cost-effectiveness (utility) analysis and is performed along-side the study trial. Primary outcome measures for the economic evaluation, considering the 23-30 weeks follow-up period, are costs (direct and indirect and quality adjusted life years). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) "cost per QALY gained" based on EQ-5D 5L utilities will be computed and uncertainty will be determined using an appropriate method such as: the bootstrap method, Taylor expansion or the Fieller confidence interval method. A cost-effectiveness acceptability curve will be derived that is able to evaluate efficiency by using different thresholds (Willingness To Pay) for a QALY. The impact of uncertainty surrounding deterministic parameters (for example prices) on the ICER will be explored using one-way sensitivity analyses on the range of extremes. The iMCQ and iPCQ measure both direct healthcare costs (such as outpatient clinical visits), as well as non-healthcare costs (such as loss of work due to BPS).

COST ANALYSES

The cost analysis comprises two main parts. The direct costs of the intervention will be determined on a per patient basis. Furthermore, at patient level, volumes of care will be measured prospectively using medical records and cost questionnaires. We will be using the validated Medical Consumption Questionnaire (iMCQ) and Productivity Cost Questionnaire (iPCQ) [Bouwmans 2013 1][Bouwmans 2013 2], which will be completed by all participants at the end of each treatment period. Based on the findings of the trial, we will evaluate if GAG therapy reduces other health care consumption (i.e., hospital care, outpatient care, primary care, as well as analgesic or other therapies). Where relevant, (missing) entries will be verified by data from the medical records. The friction cost method will be applied in

accordance with the Dutch guidelines. In addition, related costs incurred by patients will be considered.

The second part of the cost analysis consists of determining the cost prices for each volume of consumption in order to use these for multiplying the volumes registered for each participating patient. The Dutch guidelines for cost analyses will be used. For units of care/resources where no guideline or standard prices are available real cost prices will be determined.

PATIENT OUTCOME ANALYSIS

The effect analysis adheres to the trial design and measures effects of pre and post intervals of intervention / placebo during the follow up of 23-30 weeks. To measure the quality of the health status of the patients, a validated health-related quality of life instrument (the EQ-SD 5L) will be used to determine quality adjusted life years (QALYS), according to the Dutch guidelines. The EQ-5D 5L comprises five dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/ discomfort, anxiety/depression). Based on the Dutch tariff, valuations can be determined for all possible health states.

BUDGET IMPACT ANALYSTS (BIA)

BIA will be performed according to the Dutch guidelines. The purpose is to estimate the financial consequences of adoption and diffusion of standard use of GAG therapy in the Netherlands. Several scenarios with different adoption rates will be evaluated. The BIA will be conducted from the various budget holders' perspectives.

GENERAL CONSIDERATIONS

The aim of this BIA is to assess the financial consequences of full diffusion of the GAG therapy in the Dutch healthcare system in the medium-long term. At present, GAG therapy has not been reimbursed since 2014. Due to an update in the Dutch BPS guidelines, we expect that clinical implementation of GAG therapy, if reimbursed, will be considerably lower than before 2014. We estimate that between 300-800 patients with BPS in the Netherlands will be for eligible for GAG therapy. We will be evaluating the total cost of the therapy in a real-world setting. The BIA of the national registry study of this project will help us produce a more precise estimate for the target population in the Netherlands.

COST ANALYSIS

Considering the budget impact of GAG therapies, we will take into account market dynamics such as different forms (suppliers) of GAG therapy available on the Dutch market. GAG

therapy is already recommended in the Dutch BPS guideline, but this study could give the therapy a different position regarding when to implement it in patients. If so, substitution rates with usual care will be estimated. For the BIA perspectives, most of the costs are collected in the CEA and complemented with resources consumed that are not included in the CEA. Both annual resource use (in terms of volumes consumed) and cost (volumes multiplied by prices) will be presented. Prices are already known for registered GAG therapies. Regarding prices and depending on the perspectives, several scenarios will be explored such as outpatient costs / nurses for administration of therapy to achieve an estimate of the real prices (CEA based). The BIA will be assessed through (decision analytic) modelling and analysed in a probabilistic way. Deterministic uncertainty concerning BIA input such as perspective, pricing parameters etc. will be dealt with by generating the budget impact as a series of scenario analyses covering a relevant range of costs.

9.4 Interim analysis

At 1 year an interim analysis will be done on inclusion rate, drop-out and safety (AE and SAE).

10. ETHICAL CONSIDERATIONS

10.1 Regulation statement

This study will be conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (seventh version, 2013) and in accordance with the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO).

10.2 Recruitment and consent

The study will be advertised via the Dutch Patient Association for BPS-IC ; ICP, by the Dutch Association for Urology (NVU) and participating research centres. The information about the study will be explained to the patient by the treating physician or the local investigator. The patient will receive written patient information and will have ample opportunity to ask questions during a second inclusion visit (not on the same day) with the local investigator. After this, they can decide to participate and sign the informed consent form.
The patient information letter and informed consent form are attached as a separate document (Appendix E)

10.3 Objection by minors or incapacitated subjects

Not applicable

10.4 Benefits and risks assessment, group relatedness

Benefits for this study are direct reimbursement for treatment (that is currently not reimbursed) for long duration (up to 3.5 yrs). Patients can, if they consent (signed) get an individual result if GAG therapy is effective in them as individual (due to study methodology, this is possible). Another benefit is acquired knowledge whether GAG therapy is effective in BPS-IC with Hunner lesion in short and long term. Risks are the 6 weeks within the 3.5-month evaluation in which patients get placebo treatment. Considering the duration that patients do get active treatment, this is acceptable in relation to the burden. Therapies are known to be safe with no SAE in previous studies.

10.5 Compensation for injury

The investigator has a liability insurance which is in accordance with article 7 of the WMO.

This insurance provides cover for damage to research subjects through injury or death caused by the study.
The insurance applies to the damage that becomes apparent during the study or within 4 years after the end of the study.

This insurance provides cover for damage to research subjects through injury or death caused by the study.

1. € 650.000, -- (i.e. six hundred and fifty thousand Euro) for death or injury for each subject who participates in the Research;
2. € 5.000.000, -- (i.e. five million Euro) for death or injury for all subjects who participate in the Research;
3. € 7.500.000, -- (i.e. seven million five hundred thousand Euro) for the total damage incurred by the organization for all damage disclosed by scientific research for the Sponsor as 'verrichter' in the meaning of said Act in each year of insurance coverage.

The insurance applies to the damage that becomes apparent during the study or within 4 years after the end of the study.

10.6 Incentives

Patients will receive reimbursement for the therapy during their follow-up in the trial and in the period after until the end of the voorwaardelijke vergoedingen program (when ZIN has finalized their decision on reimbursement of the therapy).

11. ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION

11.1 Handling and storage of data and documents

Data is handled confidentially by GCP certified personnel.
Online questionnaires will also be sent to the subject through Castor EDC via email.
Data will be traceable to an individual subject, via a subject identification code list. The code is random and not based on patient initials and/or birthdate. Data from the electronic or paper patient-dossier and online questionnaires will be transferred to Castor EDC by qualified personnel.

The key to the code is safeguarded by the local site investigator.
The handling of personal data complies with the EU General Data Protection Regulation and the Dutch Act on Implementation of the General Data Protection Regulation. (in Dutch: Uitvoeringswet AVG, UAVG).

11.2 Monitoring and Quality Assurance

Based on the guideline ‘Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek’, the risk of the study design, intervention, study population and social impact are negligible. Therefore, minimal monitoring is required. Details about the monitoring can be find in the monitoring plan. The monitoring plan is set up with the PI and the Radboud Technology Center Clinical Studies and executed by the Radboud Technology Center Clinical Studies who provides independent monitoring. The monitoring plan will be uploaded in PaNaMa software and checked for local feasibility.

11.3 Amendments

All amendments will be notified to the METC that gave a favourable opinion. A ‘substantial amendment’ is defined as an amendment to the terms of the METC application, or to the protocol or any other supporting documentation, that is likely to affect to a significant degree:

- the safety or physical or mental integrity of the subjects of the trial;
- the scientific value of the trial;
- the conduct or management of the trial; or
- the quality or safety of any intervention used in the trial.

All substantial amendments will be notified to the METC and to the competent authority.
Non-substantial amendments will not be notified to the accredited METC and the competent authority, but will be recorded and filed by the sponsor.

11.4 Annual progress report

The sponsor/investigator will submit a summary of the progress of the trial to the accredited METC once a year. Information will be provided on the date of inclusion of the first subject, numbers of subjects included and numbers of subjects that have completed the trial, serious adverse events/ serious adverse reactions, other problems, and amendments.

11.5 Temporary halt and (prematurely) end of study report

The sponsor will notify the accredited METC and the competent authority of the end of the study within a period of 90 days. The end of the study is defined as the last patient's last visit.

The sponsor will notify the METC immediately of a temporary halt of the study, including the reason of such an action.

In case the study is ended prematurely, the sponsor will notify the accredited METC and the competent authority within 15 days, including the reasons for the premature termination.

Within one year after the end of the study, the investigator/sponsor will submit a final study report with the results of the study, including any publications/abstracts of the study, to the accredited METC and the Competent Authority.

Public disclosure and publication policy

Trail will be registered in public trial registry.

Publishing of results will be corresponded to the ZIN in a designated report which will be shared with the Dutch Association for Urology (NVU), patient association ICP. This shall be the bases of the ZIN's decision making process for reimbursement. Publications (both positive and negative results) will be published in peer reviewed open access journals. Procedures for public disclosure and publication will comply with the regulations form the ZonMW 'voorwaardelijke vergoedingen' program.

12. STRUCTURED RISK ANALYSIS

12.1 Potential issues of concern

a. Level of knowledge about mechanism of action

Investigative product is a medical device. Both Investigative as placebo product have been used in humans for clinical therapy for decades and is based on an established pathophysiological principle. Of note: There is limited evidence for the use of the placebo product methylcellulose Thea as a bladder instillation. However, it is frequently used (indicated) and considered safe (over the counter drug) as therapy on human mucosal membrane (eyes) that are known to be very sensitive for irritants and toxins. Both products are not taken up by tissues and are aimed to adhere to the mucosal surface. Intervention therapy is used to coat the bladder wall mucosa, thereby function as a buffer to allow the recovery of the damaged the bladder mucosa. The placebo is used as artificial tears for dry eyes.

b. Previous exposure of human beings with the test product(s) and/or products with a similar biological mechanism

See section a

c. Can the primary or secondary mechanism be induced in animals and/or in *ex-vivo* human cell material?

Yes, both with *in vitro* and *in vivo* models there is evidence that GAG-therapy restores bladder barrier and reduces inflammation: see reports [Rozenberg 2020] [Engels 2012] [Hauser 2009] [Stellavato 2019]

d. Selectivity of the mechanism to target tissue in animals and/or human beings

It is non-specific targeting of mammal bladder mucosal membrane.

e. Analysis of potential effect

Both intervention and placebo products are considered safe, with trials showing no SAE’s for the intervention product. Expected are a relieve of symptoms such as pain, urgency and frequency and reduction of mucosal inflammation upon cystoscopy. An allergic response to the both the investigational and placebo could be a SUSAR.

f. Pharmacokinetic considerations

No uptake (absorption through bladder wall) into the body with both products. Products are used in frequency as is recommended in Dutch NVU guideline.

g. Study population

Patient with bladder pain syndrome / interstitial cystitis with Hunner lesions are confronted with chronic bladder and pelvic pain and urine storage and voiding symptoms such as urgency and frequency. This is a debilitating illness that severely affects QoL (comparable to severe rheumatoid arthritis or Crohn's disease). Study will not include pregnant women, however because no toxicity has been reported and there is no serum uptake of product, we would consider it safe to use.

h. Interaction with other products

No interaction is reported with other products/ therapies

i. Predictability of effect

Effects can be evaluated with both cystoscopically evaluation of bladder mucosa and clinical symptoms of patients (pain, voiding urgency and frequency). Although there is a high degree of overlap between these outcome parameters and therapy effect, there are exceptions. Since chronic pain caused by bladder wall inflammation can induce pain pathway sensitization and secondary pain such as pelvic floor pain (due to pelvic muscle hypertonicity), there can be discrepancy between outcome parameters and therapy effects.

j. Can effects be managed?

Allergic reactions can be compensated with drug therapy and bladder can be rinsed via catheter with 0.9% saline to remove intravesical compound. In case of a urine tract infection, these can be treated with a course of antibiotics.

12.2 Synthesis

Catherization is performed by well-trained nurse/ physicians to limit risk of urine tract infections. Risk of urine tract infections is low (1.9%) [Herr 2015]. For allergic response; patients are evaluated for 30 minutes after they have been given intervention. They can phone and contact investigative site in case of AE/ expected AE. A DSMB is set up for this study,

Herr HW. The risk of urinary tract infection after flexible cystoscopy in patients with bladder tumor who did not receive prophylactic antibiotics. J Urol. 2015 Feb;193(2):548-51.

13. REFERENCES

Richtlijnen

Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J et al.: EAU non-oncology guideline Chronic Pelvic Pain. http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain. 2017

Glas A, Bout C, Vrijens D et al.: Standpunt kwaliteit voorwaarden m.b.t. diagnostiek en behandeling van het blaaspijnsyndroom in Nederland. https://www.nvu.nl/en-us/kwaliteit/richtlijnen/leidraden. 2017

van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P. ESSIC Consensus on Criteria, Classification, and Nomenclature For PBS/IC. Eur Urol. 2008;53:60-7.

Epidemiologie

Berry S, Bogart L, Phama C, Liua K, Nybergc L, Stotoa M, et al. Development, Validation and Testing of an Epidemiological Case Definition of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. J Urology. 2010;183:1848-52.

Clemens JQ, Meenan RT, O'Keeffe, et al. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. J Urology. 2005; 174:576-80.

lnoue Y, Mita K, Kakehashi M, Kato M, Usui T. Prevalence of painful bladder syndrome (PBS) symptoms in adult women in the general population in Japan. Neurourol Urodyn. 2009;28(3):214-8.

GAG therapy preclinical evidence

Rozenberg BB, Janssen DAW, Jansen CFJ, Schalken JA, Heesakkers JPFA.
Improving the barrier function of damaged cultured urothelium using chondroitin sulfate.
Neurourol Urodyn. 2020 Feb;39(2):558-564. doi: 10.1002/nau.24240.

Engels CD, Hauser PJ, Abdullah SN, Culkin DJ, Hurst RE, Hurst RE. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage “leaky bladder” model of cystitis. Urology. 2012;79(2):483-483.

Hauser PJ, Buethe DA, Califano J et al: Restoring barrier function to acid damaged bladder by intravesical chondroitin sulfate. J Urol 2009

Stellavato A, Pirozzi AVA, Diana P, Reale S, Vassallo V, Fusco A, Donnarumma G, De Rosa M, Schiraldi C.Hyaluronic acid and chondroitin sulfate, alone or in combination, efficiently counteract induced bladder cell damage and inflammation. PLoS One. 2019 Jun 25;14(6):e0218475.

BPS treatments

Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J et al.: EAU non-oncology guideline Chronic Pelvic Pain. http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain. 2017

Fall M, Oberpenning F, Peeker R. Treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis : can we make evidence-based decisions? Eur Urol. 2008; 54:65–75

Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM; American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. J Urol. 2015 May;193(5):1545-53. J Urol. 2011 Jun;185(6):2162-70.

Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR; American Urological Association AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol. 2011 Jun;185(6):2162-70.

Lusty A, Kavaler E, Zakariasen K. Treatment effectiveness in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Do patient perceptions align with efficacy-based guidelines? Can Urol Assoc J. 2018;12(1):E1-E5. doi: 10.5489/cuaj.4505. Epub 2017 Dec 1.

Wyndaele JJ. Evaluation of Patients with Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis. The Scientific World JOURNAL 2005;5:942–949

GAG therapie effectiviteit

Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos D, Gardella B, Daccò MD, Nappi RE, Allegri M, Tinelli C, Bianchi CM, Spinillo A, Rovereto B. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J. 2012 Sep; 23(9):1193-9.

Cervigni M, Natale F, Nasta L, et al. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/interstitial cystitis: long-term treatment results. Int Urogynecol J 2012;23:1187-92.

Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, Trevisan S, Frangione V, Ciani O, Tarricone R, Pappagallo GL. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2017 Apr;36(4):1178-1186.

Gülpınar O, Kayış A, Süer E, et al. Clinical comparision of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitital cystitis. Can Urol Assoc J 2014;8:E610-4.

Gülpınar Ö, Esen B, Kayış A, Gökçe Mİ, Süer E.Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2018 Jan;37(1):257-262.

Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Urology. 2012 Jun;79(6):1220-4.

Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology. 2010 Oct;76(4):804-9

Pyo JS, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. Cell Physiol Biochem. 2016;39(4):1618-25. doi: 10.1159/000447863. Epub 2016 Sep 15

Thakkinstian A, Nickel JC. Efficacy of intravesical chondroitin sulphate in treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): Individual patient data (IPD) meta-analytical approach. Can Urol Assoc J. 2013 May-Jun;7(5-6):195-200.

Pathofysiologie BPS

Hurst RE, Van Gordon S, Tyler K et al. In the absence of overt urothelial damage, chondroitinase ABC digestion of the GAG layer increases bladder permeability in ovariectomized female rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2016;310(10):F1074-80. doi: 10.1152/ajprenal.00566.2015. Epub 2016 Feb 24.

Hurst RE, Zebrowski R. Identification of proteoglycans present at high density on bovine and human bladder luminal surf ace. J Urol. 1994;·152: 1641-5.

Logadottir Y, Delbro D, Lindholm C, Fall M, Peeker R. Inflammation characteristics in bladder pain syndrome ESSIC type 3C/classic interstitial cystitis. Int J Urol. 2014 ;21 Suppl 1:75-8.

Merwe van de JP. Interstitial cystitis and systemic autoimmune diseases. Nat Clin Pract Urol 2007;4:484-91

Offiah I, Didangelos A, O'Reilly BA, McMahon SB. Manipulating the extracellular matrix: an animal model of the bladder pain syndrome. Pain. 2017;158(1):161-170.

Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. Urology. 2007;69:9-l 6.

R, Fall M. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. J Urol. 2002;167:2470–2.

Peters KM, Killinger KA, Mounayer MH, Boura JA. Are ulcerative and nonulcerative interstitial cystitis/painful bladder syndrome 2 distinct diseases? A study of coexisting conditions. Urol. 2011;78:301–8.

Quaghebeur J & JJ Wyndaele JJ. Bladder pain syndrome (BPS): Symptom differences between type 3C BPS and non-type 3C BPS. Scand J Urol. 2014; 49(4): 319–320

Kwaliteit van level en kosten effectiviteit BPS / GAG therapie

Anger JT, Zabihi N, Clemens JQ, Payne CK, Saigal CS, Rodriguez LV. Treatment choice, duration, and cost in patients with interstitial cystitis and painful bladder syndrome. Int Urogynecol J. 2011 Apr;22(4):395-400.

Bouwmans (2) www.imta.nl (C. Bouwmans et al. Handleiding iMTA Medical Cost Questionnaire (iMCQ). Rotterdam: iMTA, Erasmus Universiteit Rotterdam, 2013)

Bouwmans (1) et al. www.imta.nl (C. Bouwmans et al. Handleiding iMTA Productivity Cost Questionnaire (iPCQ). Rotterdam: iMTA, Erasmus Universiteit, 2013)

Breivik, H, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain, 2006. 10: 287.

Barua JM, Arance I, Angulo JC, Riedl CR. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J. 2016 Aug;27(8):1137-47. Epub 2015 Nov 20

Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2017 Apr;36(4):1178-1186. Epub 2016 Sep 21.

Dawson TE, Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD006113.

McKernan LC, Walsh CG, Reynolds WS, Crofford LJ, Dmochowski RR, Williams DA. Psychosocial co-morbidities in Interstitial Cystitis/Bladder Pain syndrome (IC/BPS): A systematic review. Neurourol Urodyn. 2018 Mar;37(3):926-941. doi: 10.1002/nau.23421. Epub 2017 Oct 9.

Kushner L, Moldwin RM. Efficiency of questionnaires used to screen for interstitial cystitis. J Urol. 2006;176:587–92.

Rapariz-González M, Castro-Díaz D, Mejía-Rendón D; EURCIS. Evaluation of the impact of the urinary symptoms on quality of life of patients with painful bladder syndrome/chronic pelvic pain and radiation cystitis: EURCIS study. Actas Urol Esp. 2014 May;38(4):224-31.

Riedl C, Engelhardt P, Schwarz B. Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmacoeconomic approach following current guidelines. Clin Drug Investig. 2013 Oct;33(10):737-42.

Tung A, Hepp Z, Bansal A, Devine EB. Characterizing Health Care Utilization, Direct Costs, and Comorbidities Associated with Interstitial Cystitis: A Retrospective Claims Analysis. J Manag Care Spec Pharm. 2017 Apr;23(4):474-482.

Zorginstituut Nederland. Guideline for economic evaluations in healthcare 2016. Richtlijnen voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidzorg (verdiepingsmodules, waarin de kostenhandleiding van Hakkaart-van Roijen et al, 2016) zijn beschikbaar via www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg.

N-of-1 trial design

Howick J, Chalmers I, Glasziou P et al. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653

Glasziou P, Irwig L, Mant D. Monitoring in chronic disease: a rational approach. BMJ 2005;330:644–8.

Guyatt G, Sackett D, Adachi J, Roberts R et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. CMAJ. 1988 Sep 15; 139(6): 497–503

Kravitz RL, Duan N, White RH. N-of-1 Trials of Expensive Biological Therapies: A Third Way? Arch Intern Med. 2008; 168(10): 1030–1033.

Moore RA, Derry S, McQuay HJ et al. Clinical effectiveness: An approach to clinical trial design more relevant to clinical practice, acknowledging the importance of individual differences. Pain. 2010 ;149:173-176.

Punjaa S, Xub D, Schmid CH et al. N-of-1 trials can be aggregated to generate group mean treatment effects: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Epidemiology. 2016;76: 65e75

Scuffham PA, Yelland MJ, Nikles J et al. Are N-of-1 Trials an Economically Viable Option to Improve Access to Selected High Cost Medications? The Australian Experience. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2007;1098-3015

Shamseer L, Sampson M, Bukutu C et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015: Explanation and elaboration. BMJ 2015;350:h1793

Stunnenberg BC, Raaphorst J, Groenewoud HM et al. Effect of Mexiletine on Muscle Stiffness in Patients With Nondystrophic Myotonia Evaluated Using Aggregated N-of-1 Trials. JAMA.2018; 320(22):2344-2353

Stunnenberg BC, Woertman W, Raaphorst J et al. Combined N-of-1 trials to investigate mexiletine in non-dystrophic myotonia using a Bayesian approach; study rationale and protocol. BMC Neurology. 2015;15:43

Vervoort VM, Vriezekolk JE, van den Ende CH. Development of responder criteria for multicomponent non-pharmacological treatment in fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2017;35 Suppl 105(3):86-92. Epub 2017 Jun 29.

Overig:

Herr HW. The risk of urinary tract infection after flexible cystoscopy in patients with bladder tumor who did not receive prophylactic antibiotics. J Urol. 2015 Feb;193(2):548-51.

White I, Royston P, Wood A. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. Stat Med 2011; 30:377–399

Bijlage 2
METC goedkeuring hoofdstudie

628

Radboudumc
Afdeling Urologie
Geert Grooteplein Zuid 10
6500 HB NIJMEGEN

Radboudumc

Radboud universitair medisch centrum
Concernstaf Kwaliteit en Veiligheid
Commissie Mensgebonden Onderzoek
Regio Arnhem-Nijmegen

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Huispost 348
Gebouw tandheelkunde
Philips van Leydenlaan 25 (route 348)
T (024) 361 31 54

commissiemensgebondenonderzoek@radboudumc.nl
KvK 41055629/4

Ons Kenmerk
PW/CMO 189

Datum
20 april 2021

Titel: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis
Dossiernummer: 2020-7265
NL-nummer: NL76290.091.20

Geachte heer J,

Bijgevoegd treft u aan het positieve oordeel van de CMO Regio Arnhem-Nijmegen over bovengenoemd onderzoek.

Dit betekent dat het onderzoek kan worden uitgevoerd in de centra die in het positieve oordeel worden genoemd nadat de Raden van Bestuur/Directies van die centra daarvoor toestemming hebben verleend.

Indien het voornemen bestaat het onderzoek ook nog in een ander centrum uit te voeren, dan dient aan de CMO Regio Arnhem – Nijmegen een onderzoeksverklaring (zie website www.ccmo.nl) van het betreffende centrum te worden overlegd. De CMO Regio Arnhem-Nijmegen kan vervolgens het positieve oordeel uitbreiden naar het betreffende centrum.

Voorwaarde voor het uitvoeren van een WMO-onderzoek in het Radboudumc is niet alleen het positieve oordeel van de CMO regio Arnhem-Nijmegen (of een andere erkende METC) maar ook de toestemming van de Raad van Bestuur van het Radboudumc. Informatie over de lokale uitvoerbaarheid is gepubliceerd in het Integraal Kwaliteitssysteem voor Wetenschappelijk Mensgebonden Onderzoek.

Ik vertrouw erop u met dit schrijven van dienst te zijn en namens de commissie wens ik u succes met de uitvoering van het onderzoek.

Met vriendelijke groet,
Namens de CMO Regio Arnhem-Nijmegen

Drs. R.B. Keus, vicevoorzitter

Radboudumc

BESLUIT
Primaire beoordeling

NL nummer:	**NL76290.091.20**	**METC nr.**	**2020-7265**
Titel onderzoek:	**GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis**		

Contactgegevens: Radboudumc, Afdeling Urologie, Geert Grooteplein Zuid 10, 6500 HB NIJMEGEN
Verrichter: Radboudumc te Nijmegen

Besluit
De medisch-ethische toetsingscommissie CMO Regio Arnhem-Nijmegen heeft zich, op grond van artikel 2, tweede lid, sub a van de *Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen* (WMO), beraden over bovenstaand onderzoeksdossier.

De commissie oordeelt positief over het onderzoeksdossier uit te voeren in het volgende centrum:
- Radboudumc te Nijmegen (hoofdonderzoeker D.A.W. Janssen)

Documenten
Het oordeel is gebaseerd op de documenten die in bijlage 1 zijn vermeld.

Achtergrond
Op 21 december 2020 is het onderzoeksdossier ter beoordeling bij de commissie ingediend.
Daarna heeft de commissie nadere informatie opgevraagd waarop naar tevredenheid is geantwoord.

Met inachtneming van haar reglement is het onderzoeksdossier besproken in de vergadering van 27 januari 2021; zie bijlage 2 voor de bij de beoordeling betrokken commissieleden.

Overwegingen
De commissie is van oordeel dat aan de voorwaarden in artikel 3 van de WMO is voldaan.

De commissie heeft de inhoud van de onderzoeksverklaring van de deelnemende instelling bekeken. Zij heeft geconstateerd dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 3, onderdeel f, van de WMO. De commissie is van oordeel dat in redelijkheid is voldaan aan het bepaalde in artikel 5 WMO.

De commissie is van oordeel dat het onderzoeksprotocol in een toestemmingsprocedure voorziet die overeenstemt met artikel 6, eerste lid, van de WMO.

De commissie is van mening dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 6, vijfde t/m negende lid, van de WMO. De proefpersonen (en/of degenen die mede/in hun plaats bevoegd zijn tot het geven van toestemming voor deelname aan het onderzoek) worden op gepaste, volledige en begrijpelijke wijze schriftelijk over het onderzoek geïnformeerd en over de mogelijkheid om de toestemming te allen tijde in te trekken.

Kamer van Koophandel - handelsregister 41055629

Verzekeringen
De commissie heeft geconstateerd dat is voldaan aan de verzekeringsplicht. Er is een proefpersonenverzekering afgesloten zoals bepaald in artikel 7, eerste lid, van de WMO en zoals nader uitgewerkt in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015 (Besluit van 24 november 2014).

Het onderzoek valt onder de proefpersonenverzekering van het Radboudumc.

De commissie heeft geconstateerd dat een aansprakelijkheidsverzekering is afgesloten zoals bepaald in artikel 7, negende lid, van de WMO.

Ten slotte wijst de commissie u op de voorwaarden en verplichtingen die in bijlage 3 zijn vermeld.

Hoogachtend,
Namens de CMO Regio Arnhem-Nijmegen

Drs. R.B. Keus, vicevoorzitter

Nijmegen, 20 april 2021

Beroepsprocedure
Tegen dit besluit kan een belanghebbende op grond van artikel 23 van de WMO binnen zes weken na de dag waarop het besluit is bekend gemaakt, administratief beroep instellen bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Het beroepschrift dient u te adresseren aan CCMO, Postbus 16302, 2500 BH Den Haag.

Radboudumc

Bijlage 1

Documenten:

A Aanbiedingsbrief d.d. 20 december 2020 (2x)
Bevestiging Eudra CT number d.d. 8 oktober 2020
Aanbiedingsbrief d.d. 20 december 2020 (ontvangen d.d. 26 maart 2021) in reactie op commissievragen d.d. 9 februari 2021
Aanbiedingsbrief d.d. 14 april 2021 in reactie op commissievragen d.d. 13 april 2021
Aanbiedingsbrief d.d. 16 april 2021 in reactie op commissievragen d.d. 15 april 2021

B ABR-formulier, versie 10 d.d. 14 april 2021

C Onderzoeksprotocol, versie 3 d.d. 14 april 2021

D Investigator's Brochure:
- IALURIL
- Methylcellulose Thea (0,5%) = placebo product
- Cystistad
- Gepan Instill
- INSTYLAN
Etiket informatie, ontvangen d.d. 21 december 2020
Apothekershandeling en bereiding, ontvangen d.d. 21 december 2020

E Proefpersoneninformatie incl. toestemmingsformulier, versie 2.0 d.d. 26 februari 2020, ontvangen d.d. 14 april 2021 (geen versiebeheer doorgevoerd bij wijzigingen)
Promotiemateriaal, geen versiebeheer toegepast in het document, ontvangen d.d. 14 april 2021

F Vragenlijsten en meetinstrumenten, ontvangen d.d. 21 december 2020
Patiëntenkaart, ontvangen d.d. 21 december 2020 en d.d. 26 maart 2021

G WMO-proefpersonenverzekering van Radboudumc: van verzekeringsmaatschappij Centramed d.d. januari 2020, datum afgifte RTC CS d.d. 21 december 2020
Bewijs dekking aansprakelijkheid van Radboudumc: van verzekeringsmaatschappij Centramed d.d. januari 2020

H CV onafhankelijk arts L.L. de Wall
CV's lokale onderzoekers compleet

I Lijst deelnemende centra, versie 2
Diverse intentieverklaringen van de deelnemende centra, ontvangen d.d. 21 december 2020
Onderzoeksverklaring van het Radboudumc te Nijmegen, getekend door afdelingshoofd Urologie P.F.A. Mulders d.d. 30 maart 2021 inclusies CV lokale onderzoeker dr. D.A.W. Janssen

J Aanvullende informatie financiële vergoedingen aan onderzoekers en deelnemende centra, versie 2

K Brief minister voor Medische Zorg d.d. 10 oktober 2019
Brief ZonMw voorgenomen besluit subsidieaanvraag d.d. 28 november 2019
Brief minister voor Medische Zorg d.d. 15 november 2019
Draft onderzoekscontract, ongetekend

Kamer van Koophandel - handelsregister 41055629

Radboudumc

Bijlage 2

CMO Regio Arnhem-Nijmegen

Bij de beoordeling betrokken commissieleden
Arts/(vice)voorzitter
(Kinder)arts
Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog1
Arts/klinisch farmacoloog1
Ethicus
Jurist
Methodoloog
Proefpersonenlid
Verpleegkundige

Radboudumc

Bijlage 3

Voorwaarden en verplichtingen*

- **geen bezwaar bevoegde instantie *[alleen bij geneesmiddelenonderzoek]***:
  er kan pas met het onderzoek worden gestart, wanneer eveneens geen bezwaar wordt gemaakt binnen de voorgeschreven termijn door de bevoegde instantie;
- **geldigheid oordeel**:
  het positieve oordeel verliest zijn geldigheid als de inclusie van de eerste proefpersoon niet heeft plaatsgevonden binnen twee jaar nadat dit besluit is genomen;
- **amendementen**:
  amendementen dienen ter beoordeling aan de CMO Regio Arnhem-Nijmegen te worden voorgelegd;
- **onderzoekscontract**:
  voor aanvang van het onderzoek moet een getekend exemplaar van het goedgekeurde onderzoekscontract bij de CMO Regio Arnhem-Nijmegen ter kennisgeving worden ingediend.
- **multicenter onderzoek**:
  Indien er in het kader van de uitvoering van multicenteronderzoek onderzoekscontracten worden afgesloten, gaat de CMO Regio Arnhem-Nijmegen ervan uit dat de onderzoekscontracten met de overige Nederlandse centra gelijkluidend zijn aan het referentiecontract ten aanzien van de twee onderdelen (criteria voortijdige beëindiging en openbaarmaking onderzoeksresultaten) waarover de CMO Regio Arnhem-Nijmegen oordeelt. Wijkt een lokaal onderzoekscontract op de genoemde punten af van het positief beoordeelde referentiecontract, dan moet dit als amendement ter beoordeling aan de CMO Regio Arnhem-Nijmegen worden voorgelegd.
- **startdatum onderzoek**:
  de CMO Regio Arnhem-Nijmegen dient op de hoogte te worden gesteld van de definitieve startdatum van het onderzoek. Dat is de datum waarop de inclusie van de eerste proefpersoon plaatsvindt;
- **voortgangsrapportage**:
  één jaar na de startdatum, en ieder jaar daaropvolgend, dient de METC op de hoogte te worden gebracht van de voortgang van de studie middels het formulier 'Voortgangsrapportage';
- **geldigheid verzekering**:
  in het geval het verzekeringscertificaat tijdens de voortgang van het onderzoek zijn geldigheid verliest, dient aan de CMO Regio Arnhem-Nijmegen tijdig een afschrift van een nieuw geldig certificaat te worden toegestuurd;
- **melding artikel 10**:
  indien het onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksdossier is voorzien, moet daarvan terstond mededeling worden gedaan aan de CMO Regio Arnhem-Nijmegen met een verzoek tot een nader oordeel;
- **melding SAE's**
  SAE's moeten aan de CMO Regio Arnhem-Nijmegen gemeld worden (raadpleeg de website van de commissie voor de te volgen procedure). NB ook SAE's die niet gerelateerd zijn aan het onderzoek moeten worden gemeld.

- **melding SUSAR's en jaarlijkse veiligheidsrapportage *[alleen bij geneesmiddelenonderzoek]*:**
  SUSAR's en jaarlijkse veiligheidsrapportage dienen aan de CMO Regio Arnhem-Nijmegen gemeld te worden (raadpleeg de website van de commissie voor de te volgen procedure).
- **Advies DSMB *[alleen indien een DSMB is ingesteld]***
  indien een advies van de DSMB niet volledig wordt opgevolgd, dient de CMO Regio Arnhem-Nijmegen het advies met toelichting over het niet (volledig) opvolgen van het advies te ontvangen en toestemming te geven voor voortzetting van het onderzoek;
- **melding (voortijdige) beëindiging**:
  (voortijdige) beëindiging van het onderzoek dient, met redenen omkleed, te worden gemeld aan de CMO Regio Arnhem-Nijmegen.
- **eindrapportage**:
  de CMO Regio Arnhem-Nijmegen dient op de hoogte te worden gebracht van de resultaten van het onderzoek middels een eindrapport / (gesubmitte) publicatie.

* Termijnen en overige uitleg ten aanzien van de indiening van de verschillende documenten aan de CMO Regio Arnhem-Nijmegen vindt u op de website van de CCMO bij het standaard onderzoeksdossier en de toelichting daarop en onder stap 4 van het Stappenplan toetsing TC

Kamer van Koophandel - handelsregister 41055629

Radboudumc

Bijlage 4

Title: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis
Filenumber CMO : 2020-7265

Dear mr. Janssen,

The medical ethical reviewing committee CMO Regio Arnhem-Nijmegen has reviewed the above-mentioned research file on the grounds of section 2, paragraph 2, sub a of the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO).

The committee has approved the research file on April 20, 2021.

The decision is based on the documents mentioned in appendix 1 of the original decision written in Dutch.

With kind regards,

On behalf of the CMO Region Arnhem-Nijmegen

Drs. R.B. Keus, vice-chairman

Kamer van Koophandel - handelsregister 41055629

Bijlage 3 Onderzoekverklaringen Study Sites hoofdstudie

I2: Intentie verklaringen

- Radboudumc, Nijmegen
- Andros klinieken, Baarn/Den Haag (2x)
- Rijnstate, Arnhem
- Alrijne, Leiden
- Catharina ziekenhuis, Eindhoven
- Isala, Zwolle/Meppel
- MUMC, Maastricht
- Slingeland, Doetinchem
- Erasmus, Rotterdam
- AMC/VU, Amsterdam

Radboudumc

Onderzoekverklaring d.d. 30-03-2021

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W Janssen.

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen.
Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;
Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;
De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.

Aansprakelijkheidsverzekering
De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek
Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Afdelingshoofd Urologie	Instelling: Radboudumc
Naam ondertekenaar	Handtekening
Prof. dr. P.F.A. Mulders	....
Plaats Nijmegen	Datum: 30-03-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*
[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d.** 26-03**-2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W Janssen.

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Algemeen directeur Instelling: Stichting Andros Mannenkliniek / Gynos Vrouwenk

Naam ondertekenaar Handtekening

…… ……

Plaats Amsterdam Datum: 26/3/2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d. ...-...-2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker:

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen.
Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

Functie: ..... Instelling: .....

Naam ondertekenaar Handtekening

Plaats ..... Datum: .....

Bijlage(n):

- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring d.d. 12/4-2021

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: [redacted]. Mr. M. van Balken

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

Functie: hoofd (poli) urologie Instelling: MC-STATE ARNHEM.

Naam ondertekenaar [redacted]

Handtekening [redacted]

Onderzoeker: [redacted]

Plaats Arnhem Datum: 12/4 2021

Bijlage(n):

- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d.** 06-04-2021

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: B. S

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen.
Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering
De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek
Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

Functie: ..... Instelling: .....

Naam ondertekenaar Handtekening

....

Plaats ..... Datum: .....

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d. 30-03-2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: **E. K**

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen.
Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;
Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;
De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.

Aansprakelijkheidsverzekering
De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek
Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Manager zorg en bedrijfsvoering Instelling: Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Naam ondertekenaar Handtekening

Plaats Eindhoven Datum: 30-03-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*
[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d. 25-03-2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: **C. B**

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Uroloog Instelling: Jeroen Bosch Ziekenhuis

Naam ondertekenaar Handtekening

Plaats Zwolle Datum: 25-03-2021

25-3-2021

Bijlage(n):

- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring d.d. 30-3-2021

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: J. H

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen.
Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering
De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek
Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

Functie: afd. hoofd Urologie Instelling: MUMC+

Naam ondertekenaar Handtekening

Plaats Maastricht Datum 30-3-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.
[2] Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).

Onderzoeksverklaring

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: E. T, uroloog

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Raad van Bestuur Instelling: Slingeland Ziekenhuis

Naam: d Handtekening

Plaats: Doetinchem Datum: 6 april 2021

Bijlage(n):

- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d.16-04-2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W J

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen.
Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

Functie: Arts-onderzoeker Instelling: Erasmus MC

Naam ondertekenaar Handtekening

Plaats Rotterdam Datum: 16-04-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d. 16-04-2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: Drs. L. G

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GETSBI studie, met nummer NL76290.091.20 ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Afdelingshoofd urologie Instelling: AmsterdamUMC, loc AMC

Naam ondertekenaar Handtekening

…… ……

Plaats Amsterdam Datum: 16-4-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring*.

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Bijlage 4: Financiële ondersteuning

Zorginstituut

De raming van de kosten van de voorwaardelijk toegelaten interventie gedurende het voorwaardelijke toelatingstraject is € 175.200 (p*q raming) voor het hoofdonderzoek en €624.000 (p*q raming) voor het nevenonderzoek.

ZonMW

ZonMW heeft een bijdrage van 400.000 euro voor dit onderzoek.

Goodlife Pharma BV

Goodlife Pharma BV heeft een in kind bijdrage twv 52.866 Euro betreffende levering 450 Ialuril blaasspoelingen ten behoeve van dit onderzoek.

Daarnaast heet Goodlife Pharma BV een voorinvestering gedaan twv 5795 euro ten behoeve van de opzet van het digitale CRF voor deze studie.

Bijlage 5
C1 protocol nevenstudie, nog in te dienen bij METC

RESEARCH PROTOCOL

(March 2021)

PROTOCOL TITLE 'GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study,'

Protocol ID	***<include protocol ID given by sponsor or investigator>***
Short title	**GETSBI-2 Extension**
EudraCT number	***<only applicable for studies with an investigational medicinal product>***
Version	**1**
Date	**22-03-2021**
Coordinating investigator/project leader	***Dick A.W. J*** ***MD PhD*** ***Weidestraat 7, 6533XL, Nijmegen***
Principal investigator(s) (in Dutch: hoofdonderzoeker/ uitvoerder)	***Principal investigator:*** ***Dick A.W. J (Radboudumc, Nijmegen) MD PhD*** ***Radboudumc, Dept. of urology.*** ***Geert Grootteplein Zuid 10*** ***6500 HB, Nijmegen*** ***Involved sites (multicenter study; see appendix). Departments of Urology*** - ***Radboudumc, Nijmegen*** - ***Andros-Gynos klinieken, Baarn, Den Haag***

	- ***MUMC, Maastricht*** - ***Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem*** - ***Catharina Ziekenhuis, Eindhoven*** - ***Rijnstate ziekenhuis, Arnhem*** - ***Alrijne Ziekenhuizen, Leiden, Leiderdorp*** - ***Erasmus MC, Rotterdam*** - ***Amsterdam UMC, locaties VU & AMC Amsterdam*** - ***Isala Ziekenhuizen, Zwolle, Meppel***
Sponsor (in Dutch: verrichter/opdrachtgever)	***Radboudumc, Dept. of Urology.*** ***Geert Grootteplein Zuid 10*** ***6500 HB, Nijmegen***
Subsidising party	***ZonMW***
Independent expert (s)	***Lde W , Urologist*** ***Radboudumc, Dept. of urology.*** ***Geert Grootteplein Zuid 10, 6500 HB, Nijmegen***
Laboratory sites	***Not applicable***
Pharmacy	***Klinische Apotheek, Radboudumc*** ***Clinical Trial Unit*** ***Geert Grootteplein Zuid 10*** ***6500 HB, Nijmegen***

PROTOCOL SIGNATURE SHEET

Name	Signature	Date
Head of Department:	**Prof. PA M Head of dept. Urology**	
Principal Investigator:	**Dr. D.A.W. J Project leader & principal investigator**	

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION AND RATIONALE 10
2. OBJECTIVES 11
STUDY DESIGN 12
3. STUDY POPULATION 13
3.1 Population (base) 13
3.2 Inclusion criteria 13
3.3 Exclusion criteria 13
3.4 Sample size calculation 14
4. TREATMENT OF SUBJECTS 15
4.1 Investigational product/treatment 15
4.2 Use of co-intervention 15
4.3 Escape medication 15
5. INVESTIGATIONAL PRODUCT 16
5.1 Name and description of investigational product(s) 16
5.2 Summary of findings from non-clinical studies 16
5.3 Summary of findings from clinical studies 16
5.4 Summary of known and potential risks and benefits 17
5.5 Description and justification of route of administration and dosage 18
5.6 Dosages, dosage modifications and method of administration 18
5.7 Preparation and labelling of Investigational Medicinal Product 18
5.8 Drug accountability 18
6. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT 19
7. METHODS 19
7.1 Study parameters/endpoints 19
7.1.1 Main study parameter/endpoint 19
7.1.2 Secondary study parameters/endpoints 19
7.1.3 Other study parameters 20
7.2 Randomisation, blinding and treatment allocation 20
7.3 Study procedures 20
7.4 Withdrawal of individual subjects 21
7.4.1 Specific criteria for withdrawal 21
7.5 Replacement of individual subjects after withdrawal 22
7.6 Follow-up of subjects withdrawn from treatment 22
7.7 Premature termination of the study 22
8. SAFETY REPORTING 23
8.1 Temporary halt for reasons of subject safety 23
8.2 AEs, SAEs and SUSARs 23
8.2.1 Adverse events (AEs) 23
8.2.2 Serious adverse events (SAEs) 23
8.2.3 Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) 24
8.3 Annual safety report 25

8.4 Follow-up of adverse events....26
8.5 Safety Committee....26
9. STATISTICAL ANALYSIS....26
9.1 Primary study parameter(s)....26
9.2 Secondary study parameter(s)....26
9.3 Other study parameters....27
9.4 Interim analysis....27
10. ETHICAL CONSIDERATIONS....28
10.1 Regulation statement....28
10.2 Recruitment and consent....28
10.3 Objection by minors or incapacitated subjects (if applicable)....28
10.4 Benefits and risks assessment, group relatedness....28
10.5 Compensation for injury....28
10.6 Incentives....29
11. ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION....30
11.1 Handling and storage of data and documents....30
11.2 Monitoring and Quality Assurance....30
11.3 Amendments....30
11.4 Annual progress report....31
11.5 Temporary halt and (prematurely) end of study report....31
11.6 Public disclosure and publication policy....31
12. STRUCTURED RISK ANALYSIS....32
12.1 Potential issues of concern....32
12.2 Synthesis....33
13. REFERENCES....33

LIST OF ABBREVIATIONS AND RELEVANT DEFINITIONS

ABR	**General Assessment and Registration form (ABR form), the application form that is required for submission to the accredited Ethics Committee; in Dutch: Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier (ABR-formulier)**
AE	**Adverse Event**
AR	**Adverse Reaction**
BPS-IC	**Bladder pain syndrome – Interstitial cystitis**
BPS-IC H+	**Bladder pain syndrome – Interstitial cystitis with Hunner lesions**
CA	**Competent Authority**
CCMO	**Central Committee on Research Involving Human Subjects; in Dutch: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek**
CV	**Curriculum Vitae**
DSMB	**Data Safety Monitoring Board**
EU	**European Union**
EudraCT	**European drug regulatory affairs Clinical Trials**
GCP	**Good Clinical Practice**
GDPR	**General Data Protection Regulation; in Dutch: Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)**
IB	**Investigator's Brochure**
IC	**Informed Consent**
IMP	**Investigational Medicinal Product**
IMPD	**Investigational Medicinal Product Dossier**
METC	**Medical research ethics committee (MREC); in Dutch: medisch-ethische toetsingscommissie (METC)**
(S)AE	**(Serious) Adverse Event**
SPC	**Summary of Product Characteristics; in Dutch: officiële productinformatie IB1-tekst**
Sponsor	**The sponsor is the party that commissions the organisation or performance of the research, for example a pharmaceutical company, academic hospital, scientific organisation or investigator. A party that provides funding for a study but does not commission it is not regarded as the sponsor, but referred to as a subsidising party.**
SUSAR	**Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction**
UAVG	**Dutch Act on Implementation of the General Data Protection Regulation; in Dutch: Uitvoeringswet AVG**

WMO	**Medical Research Involving Human Subjects Act; in Dutch: Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen**

SUMMARY

Rationale: The GETSBI study (NL76290.091.20) is to investigate the efficacy of GAG therapy (Ialuril) on bladder pain syndrome. This obligatory study by ZonMW is implemented to evaluate other GAG therapies on the Dutch market.
Objective: Evaluate effectiveness of Gepan Instill®, INSTYLAN and Cystistat® on bladder pain syndrome with Hunner Lesions.
Study design: Prospective, non-blinded, randomized intervention study
Study population: People with symptomatic BPS-IC H+ (> 18 yrs old). A total of 150 patients will be included for the study.
Intervention: Three randomized intervention groups; Gepan Instill®, INSTYLAN and Cystistat®. 1x/week for the first 6 weeks, followed by a maintenance scheme of 1x/month for a follow up of 24 weeks in total.
Main study parameters/endpoints:
Primary outcome parameter: change from baseline in VAS pain score (3d average and maximal pain score).
Secondary outcome parameters:

- Change from baseline in VAS score (0-10) on self-reported secondary symptoms
- Change from baseline from self-reported Global Assessment of Improvement (Likert scale)
- Change from baseline from O'Leary-Sant IC Symptom Index & Problem Index questionnaire
- Change from baseline in Quality of Life using ED-5D 5L questionnaire (Dutch)
- Changes in Patient Reported Outcome questionnaire (incl. urinary frequency)
- Adverse events using Clavien-Dindo system

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness:
Benefits patients and group relatedness: Treatment corresponds to the Dutch NVU guideline BPS. Therapy will be reimbursed for patients. Due to the study design, patients can obtain a personal (individual) study efficacy result if therapy was successful in him/her.

Therapy: risks and burden: This study will be submitted as low-intervention trial. GAG therapy (instillations) has been used for >25 years in clinical practice to treat BPS-IC. GAG-therapies are registered as medical devices. The therapy is instilled into the bladder using a catheter (by nurse / patient). Catherization has a small increased risk for developing a urine tract infection (1.9%) [Herr 2015], urethral discomfort and in rare cases urethral trauma.

1. INTRODUCTION AND RATIONALE

This research proposal is in follow up of the GETSBI-study (NL76290.091.20) and is requested by ZonMW and the Dutch Healthcare Insurance Board (ZIN) to evaluate other GAG therapies on the Dutch Market. This study is implemented after finalizing the inclusion for the GETSBI study. The reasons for this study are to evaluate other GAG therapies that are available on the Dutch market and to allow for inclusion (and therapy reimbursement) for patients who cannot participate in the main trial.

The Netherlands has approximately 1500 - 4000 patients who are treated for BPS. Not all BPS subtypes have bladder wall abnormalities. BPS-IC is a symptom based diagnosis based on exclusion of other identifiable diseases. BPS-IC has multiple subtypes. The most severely affected subgroup has disease specific inflammatory lesions called Hunner lesions. These lesions can be identified and regularly followed up with urethrocystoscopy according to Dutch and European guidelines for routine practice. We include only BPS-IC patients with active and symptomatic Hunner lesions (BPS-IC H+) in this study. Office urethrocystoscopy is routinely performed without anaesthesia in an outpatient setting.

The BPS subtype with Hunner lesions accounts for approximately 10-20% of all BPS patients (estimated 300-800 clinical patients in the Netherlands) and is therefore a rare subtype of an already rare disease. There is no Level 1 evidence that GAG therapy is effective for this subtype. The Dutch BPS guideline has been updated in 2017 and currently recommends to only use GAG therapy for BPS with Hunner lesions and not in all BPS patients. RCT's to evaluate GAG bladder instillations (GAG-therapy) have been tried, but many have failed due to heterogeneity of BPS (No subtyping was used e.g. all subtypes were included) and failure to include sufficient patients for trials that included placebo only group delivered via catheter for a long period [Nickel 2010][Nickel 2012]. There is not enough scientific data to establish efficacy in the specific subgroup : BPS with Hunner lesions. The GETSBI study will establish the efficacy with Level 1 evidence. This study is to evaluate the efficacy of Gepan Instill®, INSTYLAN, Cystistat® on BPS-IC H+.

Our primary hypothesis:
GAG therapy (Instill®, INSTYLAN, Cystistat®) is a effective treatment for reducing bladder pain (improvement of 2 or more on a VAS pain score; maximal pain in the last 3 days, scale 0-10) in BPS with Hunner lesions.

2. OBJECTIVES

All research questions are specified to the BPS subtype with Hunner lesions.

Gepan Instill®, INSTYLAN and Cystistat® are named below together GAG therapy. The research questions, primary and secondary, will be analyzed per type of GAG instillation.

Primary research question:

- Can GAG therapy effectively reduce bladder pain measured with a VAS pain score (improvement of 2 or more on maximal pain reported in the last 3 days on a scale of 0-10) after 6 weeks of treatment ?

Secondary research questions:

- Can GAG therapy effectively reduce bladder pain measured with a VAS pain score (improvement of 2 or more on maximal pain reported in the last 3 days on a scale of 0-10) with long term treatment (4.5 months, if required 6 months)
- Can GAG therapy effectively improve the primary and secondary most dominant symptoms, as reported by individual patients and measured with a VAS scale (improvement of 2 or more on scale 0-10)?
- What is the effect of GAG therapy on subjective therapy response compared to placebo (measured by 7-point Global Response Assessment (GRA) score)
- What is the efficacy of GAG therapy in reducing symptom bother and burden (measured with O'Leary Interstitial Cystitis Symptom bother and Problem index) ?
- What is the construct validity of a PRO questionnaire that focuses on individual reported PRO measurements relating to symptom severity and bother specific to GAG therapy (designed and validated with Dutch urologists and BPS patients)?
- What is the efficacy of GAG therapy in improving overall quality of life measured with the EQ-5D 5L questionnaire (Dutch)?
- What is the efficacy of GAG therapy in improving voiding frequency?

STUDY DESIGN

A prospective non-blinded, randomized intervention study. Duration is 24 weeks.

3. STUDY POPULATION

3.1 Population (base)

BPS patients with the Hunner lesion subtype (BPS patients with disease specific bladder inflammatory lesions). The Netherlands has approximately 1500 - 4000 patients who are treated for BPS. Not all BPS subtypes have bladder wall abnormalities. The BPS subtype with Hunner lesions accounts for approximately 10-20% of all BPS patients (estimated 300-800 clinical patients in the Netherlands) and is therefore a rare subtype of an already rare disease.

3.2 Inclusion criteria

In order to be eligible to participate in this study, a subject must meet all the following criteria:

1) Adult patients (18 years or older) with symptomatic BPS with established Hunner lesions objectified with urethrocystoscopy in the 3 months prior to inclusion.
2) A VAS pain score (maximum pain during the last 3 days; scale 0-10) of at least 4.

3.3 Exclusion criteria

A potential subject who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

Will be limited to patients who have:

1) pain, discomfort in pelvic region of inflammatory bladder conditions due to any cause other than BPS with Hunner lesions, except for irritable bowel syndrome (IBS) and hypertonic pelvic floor or urine tract infections (UTI; <3 UTI's / year). This is noted by ESSIC as a confusable disease [van de Merwe 2007, contains an elaborate table for this].
2) had a urinary tract infection in the previous 6 weeks (culture proven). In case of an positive urine sediment without symptoms, waiting 3 weeks is enough.
3) had more than 2-times a positive nitrite in the urine sediment taken for screening patients eligibility for the study.
3) received bladder instillations for BPS in the previous 3 months;
4) received intra-detrusor Botulinum toxin (BOTOX) injections within the previous 12 months.
5) received transurethral coagulation/ablation therapy of Hunner lesions within the last 12 months, except for patients who have objectified Hunner lesion recurrence(s) on cystoscopy after coagulation/ablation therapy after at least 3 months' post-intervention.
6) started a new treatment for (chronic) pain (pharmacotherapy with medication form TCA group, like amitriptyline, pregabaline, nortriptyline) or urine tract infection in the last month. <u>After using one month stable dosage of pharmacotherapy they can be included in the study. The pharmacotherapy does needs to be continued during the whole study</u>.
7) Unable (also legal) to give informed consent.
8) Allergy/Sensibilisation for Methylcellulose Thea (this will be tested by applying one drop in one eye).

3.4 Sample size calculation

This study is requested by the Dutch Healthcare insurance board, to have as many patients as possible included to give reimbursement for the therapy during the full duration of 'voorwaardelijke vergoedingen programma'.

The study will be powered (>80%) for a standard randomized trial with 3 groups (n=120; consist of 87 + 33 to compensate for potential drop-outs). Power calculations were based on results from the randomized studies of Cervigni & Nickel [Cervigni 2017][Nickel 2012].

Cervigni used the same HA-CS instillations that is used in this study and showed a treatment effect of approximately -4 on a VAS pain scale (0-10). The Nickel study (placebo controlled) showed a placebo effect of approximately -2 on VAS pain (0-10). The Cervigni study (110 pts) showed a Std of 2.62. We used a two-sided test and an alpha of 0.05. Using these estimates for the power calculations (>80%) : we would require 87 pts in total to detect a significant difference with between groups.

The Nickel and Cervigni studies had 17-25% drop-out with a follow up of 11-24 wks (for 25%, this would be 15 pts in our study). These studies included all BPS subtypes and we only include the Hunner lesion BPS subtype in our study. This latter subgroup has more severe symptoms compared to the other subtypes and therefore risk of drop-out [Engeler 2017]. We also have a long follow up. Therefore, we increased our inclusion with 33, giving 120 patients.
There were 30 patients added to make the study and thereby imbursement of GAG therapy more available. Giving a total of n=150.

4. TREATMENT OF SUBJECTS

4.1 Investigational product/treatment

Three GAG therapies; all containing CS or HA in different concentrations:

- Cystistat®, sterile sodium hyaluronate solution containing 40mg/50mL sodium hyaluronate, Mylan Institutional, Inverin, Co. Galway, Ireland
- Gepan Instill®, 40mL sterile solution containing 80mg sodium-chondroitin sulphate (0.2%, 2mg/ml), Pohl-Boskamp, Hohenlockstedt, Gemany
- INSTYLAN , 50ml pre-filled disposable plastic bag which contains 0.16 % (80mg/50ml) of hyaluronic acid solution, Diaco Biofarmaceutici S.R.L., Triest, Italië

All are certified and available on the Dutch market as medical devices. Product will be instilled into the bladder with a disposable urinary catheter.

4.2 Use of co-intervention

Most patients have a multimodality treatment for BPS-IC. Often with analgesics (NSAID, tricyclic antidepressants (amitriptyline), opioids), anticholinergics, Beta-3 receptor agonist, prophylactic antibiotics, Percutaneous or Transdermal electrical nerve stimulation, pelvic floor physiotherapy, psychological treatments (to help coping with chronic pain). If analgesics, anticholinergics or Beta-3 receptor agonists are already used, then these should be given at stable dosage during the trial. No new treatments given within the last month before start of trial.

4.3 Escape medication

In case of significant flare-up in pain the following medication is allowed (and documented) to use:

Analgesics:

Paracetamol: 1-4dd 500-1000-mg (max. 4000 mg/day) **and** Diclofenac 1-3dd 12,5 – 25mg (max. 75mg/day) **or** Tramadol : 1-4 dd 50-100mg (max 400mg/day).

In case of a confirmed urine tract infection (UTI) (with urine sediment with positive nitrite at least) : Patients can get a therapeutic antibiotic treatment course according to Dutch NVU guidelines.

Urine tract infection will be documented as AE and if it happens during a treatment or placebo period, then this period is considered invalid for final evaluation.

5. INVESTIGATIONAL PRODUCT

5.1 Name and description of investigational product(s)

This study uses three commercially available GAG-therapy product (medical device registration) for intravesical use (Gepan Instill®, INSTYLAN, Cystistat®). Glycosaminoglycans are molecules (polysaccharides) that bind H2O molecules into a gel that adheres and coats the bladder wall, thereby forming a buffer between bladder cells and the urine. GAG's (the GAG-layer) are part of the normal bladder mucosal barrier and defence. GAG therapy repairs the GAG layer which prevents the influx of irritants and solutes from entering the inflamed (damaged) bladder wall and thereby reduces inflammation, pain and urgency symptoms.

5.2 Summary of findings from non-clinical studies

There are several preclinical studies that demonstrate the 1) location and function of the bladder GAG layer 2) GAG layer damage in BPS-IC and 3) the efficacy of GAG replenishment therapy [Janssen 2013][Rozenberg 2020][Hauser2009][Offiah2016]. Studies on in vitro and in vivo models show that GAG's are important for epithelial barrier function and by treating a damaged urothelium with a GAG therapy (instillation), urothelium is aided in repair which reduce of inflammatory response [Rozenberg 2020][Hauser 2009][Engles 2012][Stellavato 2019].

5.3 Summary of findings from clinical studies

In an open-label single arm study by Porru and colleagues, the efficiency of intravesical CS/HA combination therapy was evaluated in IC/PBS patients. Twenty-two patients with IC/BPS received intravesical instillations (40 mL) of sodium HA 1.6% and CS 2.0% in 0.9% saline solution (IALURIL®) (IBSA Farmaceutici Italia Srl, Lodi, Italie) once weekly for 8 weeks, then once every 2 weeks for the next 6 months. Parameters included visual analogue scale (VAS) for pain and urgency, number of voids per day, mean voiding volume, Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI) and Pain Urgency Frequency (PUF) questionnaire.

The score for urgency was reduced from 6.5 to 3.6 (P=0.0001), with a reduction in pain scores from an average of 5.6 to 3.2 (P=0.0001). The average urine volume increased from 129.7 to 162 mL (P<0.0001), with a reduction in the number of voids in 24 hours, from 14 to 11.6 (P<0.0001). The IC Symptom and Problem Index decreased from 25.7 to 20.3 (P<0.0001), and the PUF score, from 18.7 to 12.8 (P<0.0001) [Porru 2012].

Cervigni and colleagues reported the long-term results of intravesical CS/HA therapy in 12 IC/BPS patient's refractory to other treatments. They used a combination of HA 1.6% and CS 2.0% over a period of 3 years assessing symptoms and quality of life using a visual analogue scale, 3-day voiding diaries and validated questionnaires. Improvements in bladder function were sustained for 3 years (mean number of daily voids decreased from 17.8 at baseline to

15.5 at 9 months and 11.9 at 3 years, and mean volume per void from 136.8 mL at baseline to 143.9 mL at 9 months and 180.9 mL at 3 years). Quality of life assessments confirmed these improvements [Cervigni 2012].

Another randomized, open-label, multicentre study by Cervigni et al. in 2017 involving 110 women with BPS/IC that received either HA/CS or DMSO in ratio (HA/CS:DMSO) 2:1. Thirteen weekly instillations of HA (1.6%)/CS (2.0%) or 50% DMSO were given. Patients were evaluated at 3 (end-of-treatment) and 6 months. Primary endpoint was reduction in pain intensity at 6 months by visual analogue scale (VAS) versus baseline. Secondary efficacy measurements were quality of life and economic analyses.

A significant reduction in pain intensity was observed at 6 months in both treatment groups versus baseline ($P < 0.0001$) in the intention-to-treat population. Treatment with HA/CS resulted in a greater reduction in pain intensity at 6 months compared with DMSO for the per-protocol population (mean VAS reduction 44.77 ± 25.07 vs. 28.89 ± 31.14, respectively; $P = 0.0186$). There were no significant differences between treatment groups in secondary outcomes. At least one adverse event was reported in 14.86% (pain) and 30.56% of patients in the HA/CS and DMSO groups, respectively. There were significantly fewer treatment-related adverse events for HA/CS versus DMSO (1.35% vs. 22.22%; $P = 0.001$). Considering direct healthcare costs, the incremental cost-effectiveness ratio of HA/CS versus DMSO fell between 3735€/quality-adjusted life years (QALY) and 8003€/QALY.

Ömer Gülpınarite studied 53 BPS IC patients with inadequate clinical response after 6 months of conservative treatment comparing for the first time intravesical HA/CS combination and intravesical HA. In total, 53 patients met the study criteria. There were 30 patients in the HA-CS group (mean age: 48.47 years old) and 23 patients in the HA group (mean age: 49.61 years old) ($P>0.05$). The initial PST was positive in 71.7% patients (38/53) overall with no difference between groups ($P>0.05$). Responses for VAS, ICSI, Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI), 24-hour frequency/nocturia statistically improved in both groups at 6 months. There was no significant difference in symptomatic improvement ($P>0.05$). Eight patients had mild adverse events [Gulpinarite 2014].

In another study, Gülpınarite [2018] randomized 42 BPS-IC patients to CS and HA groups. Patients were evaluated for visual analogue pain scale (VAS), interstitial cystitis symptom index (ICSI), interstitial cystitis problem index (ICPI), voiding diary for frequency/nocturia, and mean urine volume per void at the beginning of the therapy and after 6 months.
Results: VAS pain, ICSI, ICPI, frequency at 24 h and nocturia results have improved significantly at both treatment arms. Intravesical CS was also found superior to intravesical HA in terms of 24 h frequency, nocturia and ICPI ($P < 0.05$). No severe adverse effects were reported.

5.4 Summary of known and potential risks and benefits

Gülpınarite [2018] reported no serious AE's in 42 patients receiving GAG therapy.
Cervigni et al. published a safety study in 2016 for CS + HA (IALURIL®) bladder

instillations for BPS-IC patients and reported no serious adverse events and 1 treatment related AE that led to study withdrawal (bladder pain) in a total of 74 patients (1.35%).

5.5 Description and justification of route of administration and dosage

Investigative products are given in a weekly dosage for 6 weeks followed by a maintenance instillation monthly for a follow up of 24 weeks. This follows the recommended dosage schema in the Dutch guideline [Glas 2017]. Product is registered as a medical device and is instilled into the bladder with a disposable urinary catheter.

5.6 Dosages, dosage modifications and method of administration

Instilled into the bladder with a disposable urinary catheter. Dosages as described in section 4.1.

5.7 Preparation and labelling of Investigational Medicinal Product

This study is non-blinded and product is given in original package as part of the voorwaardelijke vergoedingen program. It will receive trial labelling (see also document D3)

5.8 Drug accountability

Investigative product will be prescribed and reimbursed via a separate ‘zorgcode’ that has been set-up by the ZIN for this trial. Excess or not used trial products will be taken in by local site investigator for documentation and destruction according to local hospital guidelines (via clinical pharmacy). Products are non-toxic

6. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT

Not applicable

7. METHODS

7.1 Study parameters/endpoints

7.1.1 Main study parameter/endpoint

- VAS Pain score (maximal pain during last 3 days, scale 0-10)

Therapy efficacy definition (definition of success) was defined by the stakeholder workgroup that included 2 patient representatives from the patient association ICP:

Because of heterogeneity of symptoms in patients. Efficacy of GAG therapy for BPS with Hunner lesions is defined as:

Improvement of 2 points on the VAS pain score (maximum bladder pain in the last 3 days) (scale 0-10)

or

Improvement of 2 points on the VAS score (scale 0-10) on the most dominant symptom that is reported by individual patient

or

Show improvement (5-7) on a 7-point Global Response Assessment (GRA) scale.

7.1.2 Secondary study parameters/endpoints

- *VAS pain score (average pain during the last 3 days, scale 0-10)*
- *7-point Global Response Assessment (GRA) scale*
- *VAS dominant symptom burden score (0-10) (for 2 most dominant symptoms)*
- *Voiding urgency as single item from the validated OS ICSI / PI questionnaire (5 point Likert Scale)*
- *Voiding frequency as single item from the validated Genito-Urinary Pain Index questionnaire (5 point Likert scale)*
- *O'Leary Sant Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index (OS ICSI / PI) (Dutch)*
- *Patient Reported Outcome Measurement (PRO) short form (Dutch). This includes documentation specific burden by therapy and start/stop of other BPS treatments (see attachments).*
- *EQ-5D 5L Quality of Life questionnaire (Dutch)*

7.1.3 Other study parameters

- Additional and pre-study Urethrocystoscopical evaluation (if performed)
- Additional and pre-study Voiding diary parameters (2x 24h) (if performed)
- Urine-analysis (sediment and/or culture).
- Pathology reports of bladder biopsies (mast cell counts, inflammation, mucosal defects) [Logadottir 2014]
- Urodynamic investigation parameters (if performed)
- Adverse events (Clavien-Dindo system)

7.2 Randomisation, blinding and treatment allocation

Permuted-block randomization is applied and all randomization will be performed at the start of the study after the main study has been completed. Randomization into 3 groups: Cystistat® / Gepan Instill® / INSTYLAN.

7.3 Study procedures

Inclusion / exclusion procedure.
After patient gone through inclusion/exclusion criteria screening by site investigator. They will be informed of study (orally and with patient information folder). After informed consent consultation, they will be scheduled for urethrocystoscopy and urine analyses. If the patient has received a urethrocystoscopy in the prior 3 months, with confirmed Hunner lesions, only a urine sediment is performed.

Concerning the urine analysis: in case the urine sediment shows a positive nitrite, an urine culture is taken. The inclusion is postponed for three weeks. Than another urine analysis is taken and if the nitrite is negative the patient can be included. It is allowed to have postpone the inclusion 2-times because of an urinary tract infection. In case of > 2 times positive nitrite in a row, patient is excluded for the study.
Concerning the urethrocystoscopy (calibrated for bladder volume and if possible, photo-capture of all bladder quadrants). Recorded are: Number of Hunner lesions, Estimated % of inflammation of bladder wall (VAS scale 0-100%) & Overall assessment of degree of bladder inflammation (7 point Likert scale). In cases where no active Hunner lesions are seen on cystoscopy or have a, with a possibility of an inclusion later point depending on eligibility/ case dependent circumstances.

Study procedures:
After this , subjects will undergo a 2 week run–in period for baseline measurements before starting the 20 week therapy period. Starting with weekly dosage for 6 weeks, followed by monthly dosage for the remaining weeks. The study ends with a 2 week run-out period.

The ZIN has determined that, if other suppliers of GAG therapy (bladder instillations) want to be included for reimbursement, they have to be evaluated in this study to proof non-inferiority with the investigated compound (HA-CS) from the main study.

Quality-of-life will be assessed with the EQ-5D 5L questionnaire according to guidelines from the Dutch Healthcare Insurance Board (Zorginstituut Nederland).

Outcome measurements at baseline and from week 4, every 4 weeks until end of study (week 24):

- VAS Pain score (maximal pain during last 3 days, scale 0-10)
- VAS pain score (average pain during the last 3 days, scale 0-10)
- 7-point GRA scale (Likert scale)
- VAS symptom burden, 2 most dominant symptoms (0-10)
- Voiding urgency as single item from the validated OS ICSI / PI questionnaire
- Voiding frequency question as single item from the validated Genito-Urinary Pain Index questionnaire

Outcome measurements at baseline, week 8, week 24:

- O'Leary Sant Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index (OS ICSI / PI) (Dutch)
- Patient Reported Outcome Measurement (PRO) questionnaire (see attachments). (Dutch). This includes adverse events (AE) reporting and documentation of start/stop of other BPS treatments.
- EQ-5D 5L Quality of life questionnaire (Dutch)

Other outcome measures recorded (not specific of time point):

- Urethrocystoscopical evaluation (if performed)
- Voiding diary parameters (2x 24h) (if performed)
- Urine-analysis (sediment and/or culture), Urine sediment and/or culture analysis is advised when patients experience an increase in symptoms such as pain during the study (to rule out urine tract infections).
- Pathology reports of bladder biopsies (mast cell counts, inflammation, mucosal defects) [Logadottir 2014] (if performed)
- Urodynamic investigation parameters (if performed)

7.4 Withdrawal of individual subjects

Subjects can leave the study voluntarily at any time for any reason if they wish to do so without any consequences, beside not receiving reimbursement for the therapy anymore.

7.4.1 Specific criteria for withdrawal

If during baseline screening, the urethrocystoscopy shows no active Hunner lesions or a upon evaluation or patient has a bacterial urine tract infection, patients shall be withdrawn from the study.

The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons such as relevant AE's or SAE.

7.5 Replacement of individual subjects after withdrawal

If during baseline screening, the urethrocystoscopy shows no active Hunner lesions or a upon evaluation or patient has a bacterial urine tract infection, patients shall be withdrawn and replaced.

7.6 Follow-up of subjects withdrawn from treatment

Patients that are withdrawn from the study due to relevant AE's, will be aided with the appropriate insurance for medical trials as part of this study. They will also be reviewed by the independent expert as part of this study. Subject will be medically followed up treating physician and investigator until adverse event has seized.

7.7 Premature termination of the study

At 1 year there will be a 'Go/No-Go' meeting with study stakeholder workgroup and the ZIN to evaluate study progress (inclusion rate). If it is decided that study will be terminated, all study sites and study patients will be informed accordingly with a detailed letter. Also a detailed letter to the treating physician will be sent explaining circumstances and follow-up. ZIN will determine the procedure whether and when reimbursement for the study medication is halted/permanently reinstated and can terminate the study if needed when for instance , reimbursement is reinstated.

8. SAFETY REPORTING

8.1 Temporary halt for reasons of subject safety

In accordance to section 10, subsection 4, of the WMO, the sponsor will suspend the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety. The sponsor will notify the accredited METC without undue delay of a temporary halt including the reason for such an action. The study will be suspended pending a further positive decision by the accredited METC. The investigator will take care that all subjects are kept informed.

8.2 AEs, SAEs and SUSARs

8.2.1 Adverse events (AEs)

Adverse events are defined as any undesirable experience occurring to a subject during the study, whether or not considered related to [the investigational product / trial procedure/ the experimental intervention]. All adverse events reported spontaneously by the subject or observed by the investigator or his staff will be recorded.

8.2.2 Serious adverse events (SAEs)

A serious adverse event is any untoward medical occurrence or effect that

- results in death;
- is life threatening (at the time of the event);
- requires hospitalisation or prolongation of existing inpatients' hospitalisation;
- results in persistent or significant disability or incapacity;
- is a congenital anomaly or birth defect; or
- any other important medical event that did not result in any of the outcomes listed above due to medical or surgical intervention but could have been based upon appropriate judgement by the investigator.

An elective hospital admission will not be considered as a serious adverse event.

Procedures for handling the serious adverse events.

The investigator will report all SAEs to the sponsor without undue delay after obtaining knowledge of the events, except for the following SAEs: urine tract infections requiring hospitalization for treatment (Except urosepsis), since this is an SAE that can be induced in rare instances due to catherization or cystoscopy and are

unrelated to investigative product. Secondarily, hospitalization can also be dependent on type of bacteria with resistance patterns with sensitivity to only intravenous antibiotics.
The sponsor will report the SAEs through the web portal *ToetsingOnline* to the accredited METC that approved the protocol, within 7 days of first knowledge for SAEs that result in death or are life threatening followed by a period of maximum of 8 days to complete the initial preliminary report. All other SAEs will be reported within a period of maximum 15 days after the sponsor has first knowledge of the serious adverse events.
The sponsor delegates the task of processing SAEs to the Radboudumc Technology Centre Clinical Studies (RTC CS). All sites will report SAE to them, and they will check if reporting is complete and accurate and if it has been reported in the CRF. They also communicate with the PI for medical evaluation and RTC CS will process this in ToetsingOnline. An annual safety report will be constructed. They will also regulate follow-up of patients with a SAE.

8.2.3 Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs)

Adverse reactions are all untoward and unintended responses to an investigational product related to any dose administered.

Unexpected adverse reactions are SUSARs if the following three conditions are met:

1. the event must be serious (see chapter 9.2.2);
2. there must be a certain degree of probability that the event is a harmful and an undesirable reaction to the medicinal product under investigation, regardless of the administered dose;
3. the adverse reaction must be unexpected, that is to say, the nature and severity of the adverse reaction are not in agreement with the product information as recorded in:
   - Summary of Product Characteristics (SPC) for an authorised medicinal product;
   - Investigator's Brochure for an unauthorised medicinal product.

The sponsor will report expedited the following SUSARs through the web portal *ToetsingOnline* to the METC via webportalToetsingOnline:

- SUSARs that have arisen in the clinical trial that was assessed by the METC;

- SUSARs that have arisen in other clinical trials of the same sponsor and with the same medicinal product, and that could have consequences for the safety of the subjects involved in the clinical trial that was assessed by the METC.

The remaining SUSARs are recorded in an overview list (line-listing) that will be submitted once every half year to the METC. This line-listing provides an overview of all SUSARs from the study medicine, accompanied by a brief report highlighting the main points of concern.
The expedited reporting of SUSARs through the web portal Eudravigilance or ToetsingOnline is enough as notification to the competent authority.

The sponsor delegates the task of processing SUSARs to the Radboudumc Technology Center Clinical Studies (RTC CS). All sites will report SUSARs to them and they will check if reporting is complete and accurate and if it has been reported in the CRF. They also communicate with the PI for medical evaluation and RTC CS will process this in ToetsingOnline. The secure electronic key and code data can be broken (revealed) in case of SUSARs by the primary investigators. They will also regulate follow-up of patients with a SAE.

The expedited reporting will occur not later than 15 days after the sponsor has first knowledge of the adverse reactions. For fatal or life threatening cases the term will be maximal 7 days for a preliminary report with another 8 days for completion of the report.

8.3 Annual safety report

In addition to the expedited reporting of SUSARs, the sponsor will submit, once a year throughout the clinical trial, a safety report to the accredited METC, competent authority, and competent authorities of the concerned Member States.
This safety report consists of:

- a list of all suspected (unexpected or expected) serious adverse reactions, along with an aggregated summary table of all reported serious adverse reactions, ordered by organ system, per study;
- a report concerning the safety of the subjects, consisting of a complete safety analysis and an evaluation of the balance between the efficacy and the harmfulness of the medicine under investigation.

8.4 Follow-up of adverse events

All AEs will be followed until they have abated, or until a stable situation has been reached. Depending on the event, follow up may require additional tests or medical procedures as indicated, and/or referral to the general physician or a medical specialist. SAEs need to be reported till end of study within the Netherlands, as defined in the protocol.

8.5 Safety Committee

There is a widespread clinical use of the investigative product and the very low AE (no serious AE's) reported in pervious trials, therefore no DSMB is needed. A safety committee is formed by 1) PI, 2) a clinical investigator 3) a urologist (clinical expert) that part of the stake holder workgroup and a patient representative (who is also part of the stakeholder workgroup). If there is no consensus, the independent expert will be consulted who will have final authority

9. STATISTICAL ANALYSIS

9.1 Primary study parameter(s)

Analysis of covariance (ANCOVA) is used with VAS pain as primary outcome measurement, with baseline as covariate. These are used to compare the 3 treatments. For this, the VAS pain measurements from baseline were compared to the VAS pain measurements at weeks 4 & 8 of the intensive treatment period (1 treatment /week = primary endpoint) and between VAS pain baseline and VAS pain measurements from weeks 12,16, 20 & 24 of the maintenance treatment period (1 treatment / month). Multiple imputation will be used to impute missing data in case of dropouts for lack of efficacy or adverse event in case of dropouts for other reasons to compare treatment groups. We will assess the magnitude and patterns of data missingness. Indicator variables will be used to assess whether data are missing at random. In case data appear to be missing (completely) at random, multiple imputation will be employed, in which the number of imputations is dependent on the number of missing data.[White 2011]

Intention to treat (ITT) , includes all randomized patients, and the per protocol (PP) population, will include patients who complete the study without any major protocol violation.

9.2 Secondary study parameter(s)

See 9.1

9.3 Other study parameters

Healthcare utilization will be determined in accordance with the guidelines from the guideline from the Dutch Healthcare Insurance Board (Zorginstituut Nederland).

Patient outcome analysis

The effect analysis adheres to the trial design and measures effects of pre and post intervals of intervention / placebo during the follow up of 23-30 weeks. To measure the quality of the health status of the patients, a validated health-related quality of life instrument (the EQ-SD 5L) will be used to determine quality adjusted life years (QALYS), according to the Dutch guidelines. The EQ-5D 5L comprises five dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/ discomfort, anxiety/depression). Based on the Dutch tariff, valuations can be determined for all possible health states.

9.4 Interim analysis

At 1 year an interim analyses will be done on inclusion rate, drop-out and safety (AE and SAE).

10. ETHICAL CONSIDERATIONS

10.1 Regulation statement

This study will be conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (seventh version, 2013) and in accordance with the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO).

10.2 Recruitment and consent

The study will be advertised via the Dutch Patient Association for BPS-IC ; ICP, by the Dutch Association for Urology (NVU) and participating research centres. The information about the study will be explained to the patient by the treating physician or the local investigator. The patient will receive written patient information and will have ample opportunity to ask questions during a second inclusion visit (not on the same day) with the local investigator. After this, they can decide to participate and sign the informed consent form.

The patient information letter and informed consent form are attached as a separate document (Appendix E)

10.3 Objection by minors or incapacitated subjects (if applicable)

Not applicable

10.4 Benefits and risks assessment, group relatedness

Benefits for this study are direct reimbursement for treatment (that is currently not reimbursed) for long duration (up to 2 years). Patients can, if they consent (signed) get an individual result if GAG therapy is effective in them as individual (due to study methodology, this is possible). Another benefit is acquired knowledge whether GAG therapy is effective in BPS-IC with Hunner lesion in short and long term. Considering the duration that patients do get active treatment, this is acceptable in relation to the burden. Therapies are known to be safe with no SAE in previous studies

10.5 Compensation for injury

The investigator has a liability insurance which is in accordance with article 7 of the WMO.

This insurance provides cover for damage to research subjects through injury or death caused by the study.

The insurance applies to the damage that becomes apparent during the study or within 4 years after the end of the study.
This insurance provides cover for damage to research subjects through injury or death caused by the study.

1. € 650.000,-- (i.e. six hundred and fifty thousand Euro) for death or injury for each subject who participates in the Research;
2. € 5.000.000,-- (i.e. five million Euro) for death or injury for all subjects who participate in the Research;
3. € 7.500.000,-- (i.e. seven million five hundred thousand Euro) for the total damage incurred by the organization for all damage disclosed by scientific research for the Sponsor as 'verrichter' in the meaning of said Act in each year of insurance coverage.

The insurance applies to the damage that becomes apparent during the study or within 4 years after the end of the study.

10.6 Incentives

Patients will receive reimbursement for the therapy during their follow-up in the trial and in the period after until the end of the voorwaardelijke vergoedingen program (when ZIN has finalized their decision on reimbursement of the therapy).

11. ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION

11.1 Handling and storage of data and documents

Data is handled confidentially by GCP certified personnel.
Online questionnaires will also be sent to the subject through Castor EDC via email.
Data will be traceable to an individual subject, via a subject identification code list. The code is random and not based on patient initials and/or birth-date. Data from the electronic or paper patient-dossier and online questionnaires will be transferred to Castor EDC by qualified personnel.

The key to the code is safeguarded by the local site investigator.
The handling of personal data complies with the EU General Data Protection Regulation and the Dutch Act on Implementation of the General Data Protection Regulation. (in Dutch: Uitvoeringswet AVG, UAVG).

11.2 Monitoring and Quality Assurance

Based on the guideline ‘Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek’, the risk of the study design, intervention, study population and social impact are negligible. Therefore minimal monitoring is required. Details about the monitoring can be find in the monitoring plan. The monitoring plan is set up with the PI and the Radboud Technology Center Clinical Studies and executed by the Radboud Technology Center Clinical Studies who provides independent monitoring. The monitoring plan will be uploaded in PaNaMa software and checked for local feasibility.

11.3 Amendments

Amendments are changes made to the research after a favourable opinion by the accredited METC has been given. All amendments will be notified to the METC that gave a favourable opinion.

A ‘substantial amendment’ is defined as an amendment to the terms of the METC application, or to the protocol or any other supporting documentation, that is likely to affect to a significant degree:

- the safety or physical or mental integrity of the subjects of the trial;
- the scientific value of the trial;
- the conduct or management of the trial; or
- the quality or safety of any intervention used in the trial.

All substantial amendments will be notified to the METC and to the competent authority. Non-substantial amendments will not be notified to the accredited METC and the competent authority, but will be recorded and filed by the sponsor.

11.4 Annual progress report

The sponsor/investigator will submit a summary of the progress of the trial to the accredited METC once a year. Information will be provided on the date of inclusion of the first subject, numbers of subjects included and numbers of subjects that have completed the trial, serious adverse events/ serious adverse reactions, other problems, and amendments.

11.5 Temporary halt and (prematurely) end of study report

The sponsor will notify the accredited METC and the competent authority of the end of the study within a period of 90 days. The end of the study is defined as the last patient's last visit.

The sponsor will notify the METC immediately of a temporary halt of the study, including the reason of such an action.

In case the study is ended prematurely, the sponsor will notify the accredited METC and the competent authority within 15 days, including the reasons for the premature termination.

Within one year after the end of the study, the investigator/sponsor will submit a final study report with the results of the study, including any publications/abstracts of the study, to the accredited METC and the Competent Authority.

11.6 Public disclosure and publication policy

Trail will be registered in public trial registry.

Publishing of results will be corresponded to the ZIN in a designated report which will be shared with the Dutch Association for Urology (NVU), patient association ICP. This shall be the bases of the ZIN's decision making process for reimbursement. Publications (both positive and negative results) will be published in peer reviewed open access journals. Procedures for public disclosure and publication will comply with the regulations form the ZonMW 'voorwaardelijke vergoedingen' program.

12. STRUCTURED RISK ANALYSIS

12.1 Potential issues of concern

a. Level of knowledge about mechanism of action

Investigative products are a medical device. All Investigative products have been used in humans for clinical therapy for decades and is based on an established pathophysiological principle. The products are not taken up by tissues and are aimed to adhere to the mucosal surface. Intervention therapy is used to coat the bladder wall mucosa, thereby function as a buffer to allow the recovery of the damaged the bladder mucosa.

b. Previous exposure of human beings with the test product(s) and/or products with a similar biological mechanism

See section a

c. Can the primary or secondary mechanism be induced in animals and/or in *ex-vivo* human cell material?

Yes both with *in vitro* and *in vivo* models there is evidence that GAG-therapy restores bladder barrier and reduces inflammation: see reports [Rozenberg 2020][Engels 2012] [Hauser 2009] [Stellavato 2019]

d. Selectivity of the mechanism to target tissue in animals and/or human beings

It is non-specific targeting of mammal bladder mucosal membrane.

e. Analysis of potential effect

All investigational products are considered safe, with trials showing no SAE’s for the intervention product. Expected are a relieve of symptoms such as pain , urgency and frequency and reduction of mucosal inflammation upon cystoscopy. An allergic response to the investigational products could be a SUSAR.

f. Pharmacokinetic considerations

No uptake (absorption through bladder wall) into the body with the products. Products are used in frequency as is recommended in Dutch NVU guideline.

g. Study population

Patient with bladder pain syndrome / interstitial cystitis with Hunner lesions are confronted with chronic bladder and pelvic pain and urine storage and voiding symptoms such as urgency and frequency. This is a debilitating illness that severely affects QoL (comparable to severe rheumatoid arthritis or Crohn's disease). Study will not include pregnant women, however because no toxicity has been reported and there is no serum uptake of product, we would consider it safe to use.

h. Interaction with other products

No interaction is reported with other products/ therapies

i. Predictability of effect

Effects can be evaluated with both cystoscopical evaluation of bladder mucosa and clinical symptoms of patients (pain, voiding urgency and frequency). All previous studies om BPS-IC have not incorporated a cystoscopical evaluation as outcome parameter. The previous GETSBI study that is part of the same ZonMW proposal is the first one to attempt this, but this outcome parameter is still not validated and therefore omitted to this study.

j. Can effects be managed?

Allergic reactions can be compensated with drug therapy and bladder can be rinsed via catheter with 0.9% saline to remove intravesical compound. In case of a urine tract infection, these can be treated with a course of antibiotics

12.2 Synthesis

Catherization is performed by well-trained nurse/ physicians to limit risk of urine tract infections. Risk of urine tract infections is low (1.9%)[Herr 2015]. For allergic response; patients are evaluated for 30 minutes after they have been given intervention. They can phone and contact investigative site in case of AE/ expected AE. A DSMB is set up for this study,

13. REFERENCES

Guidelines

Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J et al.: EAU non-oncology guideline Chronic Pelvic Pain. http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain. 2017

Glas A, Bout C, Vrijens D et al.: Standpunt kwaliteit voorwaarden m.b.t. diagnostiek en behandeling van het blaaspijnsyndroom in Nederland. https://www.nvu.nl/en-us/kwaliteit/richtlijnen/leidraden. 2017

van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P. ESSIC Consensus on Criteria, Classification, and Nomenclature For PBS/IC. Eur Urol. 2008;53:60-7.

Epidemiology

Berry S, Bogart L, Phama C, Liua K, Nybergc L, Stotoa M, et al. Development, Validation and Testing of an Epidemiological Case Definition of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. J Urology. 2010;183:1848-52.

Clemens JQ, Meenan RT, O'Keeffe, et al. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. J Urology. 2005; 174:576-80.

Inoue Y, Mita K, Kakehashi M, Kato M, Usui T. Prevalence of painful bladder syndrome (PBS) symptoms in adult women in the general population in Japan. Neurourol Urodyn. 2009;28(3):214-8.

GAG therapie effectiviteit

Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos D, Gardella B, Daccò MD, Nappi RE, Allegri M, Tinelli C, Bianchi CM, Spinillo A, Rovereto B. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J. 2012 Sep; 23(9):1193-9.

Cervigni M, Natale F, Nasta L, et al. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/interstitial cystitis: long-term treatment results. Int Urogynecol J 2012;23:1187-92.

Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, Trevisan S, Frangione V, Ciani O, Tarricone R, Pappagallo GL. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2017 Apr;36(4):1178-1186.

Gülpınar O, Kayış A, Süer E, et al. Clinical comparision of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstititat cystitis. Can Urol Assoc J 2014;8:E610-4.

Gülpınar Ö, Esen B, Kayış A, Gökçe Mİ, Süer E.Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2018 Jan;37(1):257-262.

Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Urology. 2012 Jun;79(6):1220-4.

Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology. 2010 Oct;76(4):804-9

Pyo JS, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful

Bladder Syndrome. Cell Physiol Biochem. 2016;39(4):1618-25. doi: 10.1159/000447863. Epub 2016 Sep 15

Thakkinstian A, Nickel JC. Efficacy of intravesical chondroitin sulphate in treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): Individual patient data (IPD) meta-analytical approach. Can Urol Assoc J. 2013 May-Jun;7(5-6):195-200.

Pathophysiology BPS

Hurst RE, Van Gordon S, Tyler K et al. In the absence of overt urothelial damage, chondroitinase ABC digestion of the GAG layer increases bladder permeability in ovariectomized female rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2016;310(10):F1074-80. doi: 10.1152/ajprenal.00566.2015. Epub 2016 Feb 24.

Hurst RE, Zebrowski R. Identification of proteoglycans present at high density on bovine and human bladder luminal surf ace. J Urol. 1994;·152: 1641-5.

Logadottir Y, Delbro D, Lindholm C, Fall M, Peeker R. Inflammation characteristics in bladder pain syndrome ESSIC type 3C/classic interstitial cystitis. Int J Urol. 2014 ;21 Suppl 1:75-8.

Merwe van de JP. Interstitial cystitis and systemic autoimmune diseases. Nat Clin Pract Urol 2007;4:484-91

Offiah I, Didangelos A, O'Reilly BA, McMahon SB. Manipulating the extracellular matrix: an animal model of the bladder pain syndrome. Pain. 2017;158(1):161-170.

Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. Urology. 2007;69:9-l 6.

R, Fall M. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. J Urol. 2002;167:2470–2.

Peters KM, Killinger KA, Mounayer MH, Boura JA. Are ulcerative and nonulcerative interstitial cystitis/painful bladder syndrome 2 distinct diseases? A study of coexisting conditions. Urol. 2011;78:301–8.

Quaghebeur J & JJ Wyndaele JJ. Bladder pain syndrome (BPS): Symptom differences between type 3C BPS and non-type 3C BPS. Scand J Urol. 2014; 49(4): 319–320

Others

Herr HW. The risk of urinary tract infection after flexible cystoscopy in patients with bladder tumor who did not receive prophylactic antibiotics. J Urol. 2015 Feb;193(2):548-51.

Bijlage 6: Onderzoekverklaringen Study Sites Nevenonderzoek

I2 Intentie verklaringen Nevenstudie

- Radboudumc, Nijmegen
- Andros klinieken, Baarn/Den Haag (2x)
- Rijnstate, Arnhem
- Alrijne, Leiden
- Catharina ziekenhuis, Eindhoven
- Isala, Zwolle/Meppel
- MUMC, Maastricht
- Slingeland, Doetinchem
- Erasmus, Rotterdam
- AMC/VU, Amsterdam

Radboudumc

Onderzoekverklaring d.d. 30-03-2021

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W J. Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;
Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;
De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Afdelingshoofd Urologie

Instelling: Radboudumc

Naam ondertekenaar

Han

..

Plaats
Nijmegen

Datum:
30-03-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring d.d. ...-...-2021

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker:

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

Functie: Arts / Anders Instelling: A.M.D.R.A.S

Naam ondertekenaar Handtekening

Plaats Den Haag + Baarn Datum: 12-11-2021

Bijlage(n):

- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d.**26.-03-**2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W J. Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Algemeen directeur …… Instelling: Stichting Andros Mannenkliniek / Gynos Vrouwenk

Naam ondertekenaar Handtekening

……

Plaats Amsterdam …….. Datum: 26-03-2021 ……..

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring*.

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring d.d. 12/4-2021

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W J. Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

Functie: hoofd (poli) urologie Instelling: RIJNSTATE ARNHEM.

Naam ondertekenaar

Handtekening onderzoeker.

Plaats Arnhem Datum: 12/4 2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d. ...-...-2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W J. Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

Functie: ..... Instelling: .....

Naam ondertekenaar Handtekening

Plaats ..... Datum: .....

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring d.d.30-03-2021

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W J Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

Functie: Manager zorg en bedrijfsvoering Instelling: Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Naam ondertekenaar Handtekening

Plaats Eindhoven Datum: 30-03-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring d.d. 25-03-2021

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W J. Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Arts/AIOS Instelling: Jeroen Bosch Ziekenhuis

Naam ondertekenaar Handtekening

Plaats Den Bosch Datum: 25-03-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d.30-3.-2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W J. Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: afd hoofd Urologie Instelling: MUMC+

Naam ondertekenaar Handtekening

Plaats Maastricht Datum: 30-3-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoeksverklaring

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: E. T, uroloog

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, met nummer NL ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Raad van Bestuur Instelling: Slingeland Ziekenhuis

Naam: Handtekening

Plaats: Doetinchem Datum: 6 april 2021

Bijlage(n):
- Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d.16-04-2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: D.A.W J. Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

Functie: Arts-onderzoeker Instelling: Erasmus MC

Naam ondertekenaar Handtekening

Datum: 16-04-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Onderzoekverklaring **d.d. 16-04-2021**

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroep manager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: Drs. L. G

Aan de indiener van het onderzoekdossier getiteld: GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis, part 2 extension study, ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie METC Arnhem-Nijmegen. Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:

- *De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;*
- *Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;*
- *De geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek en de beschikbaarheid daarvan.*

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van Radboudumc die afgesloten is bij Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daaropvolgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek*.

Functie: Afdelingshoofd Instelling: AmsterdamUMC. loc AMC

Naam ondertekenaar Handtekening

…… ……

Plaats Amsterdam Datum: 16-4-2021

Bijlage(n):
- *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is - zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie - en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*

[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
Fax 070 349 51 00
www.zonmw.nl
info@zonmw.nl

Radboudumc
Urologie
STTWU
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN

Dossiernummer
80-85200-98-20401
Ons kenmerk
2019/29282/ZONMW

Datum
28 november 2019

Contactpersoon
doelmatigheidsonderzoek@zonmw.nl

Onderwerp
Voorgenomen besluit over uw subsidieaanvraag, projectnummer 80-85200-98-20401

Geachte heer H,

Op 8 augustus 2018 heeft u in het kader van de voorwaardelijke toelating bij Zorginstituut Nederland een dossier ingediend met de titel: *GAG-therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/ Interstitial cystitis (nr. 80-85200-98-20401)*. Een onderdeel van uw dossier is het onderzoeksvoorstel waarin de te onderzoeken interventie is gekoppeld aan de voorwaardelijke toelating. U vraagt voor dit onderzoeksvoorstel subsidie aan bij ZonMw. De commissie Evaluatie van Effecten & Kosten (EEK) van het programma DoelmatigheidsOnderzoek gaf op 20 november 2018 een kwaliteitsadvies. De commissie beoordeelde het onderzoeksvoorstel als 'matig'. De commissie heeft hierbij de ruimte gegeven voor een verbetertraject. Hiervoor is als voorwaarde meegegeven dat het onderzoeksvoorstel verbeterd dient te worden, waarbij minimaal de genoemde punten in het kwaliteitsadvies naar tevredenheid van de commissie zijn verwerkt. Op basis van het kwaliteitsadvies heeft u d.d. 21 maart 2019 een aangepast onderzoeksvoorstel ingediend. De commissie EEK heeft het aangepaste onderzoeksvoorstel opnieuw beoordeeld op kwaliteit. Op 17 juni 2019 is het kwaliteitsadvies van de commissie EEK verstuurd naar Zorginstituut Nederland. Uw onderzoeksvoorstel is beoordeeld als **voldoende** en komt daarmee voor subsidie in aanmerking, op voorwaarde dat onderstaande aanvullende punten naar tevredenheid worden verwerkt.

Bijstellen kwaliteitsadvies
Uw onderzoeksvoorstel is binnen het ZonMw programma DoelmatigheidsOnderzoek beoordeeld op kwaliteit in het kader van de procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket binnen de ronde 2020. De programmacommissie EEK heeft een eindadvies over de kwaliteit van uw subsidieaanvraag gegeven. Dit advies is gebaseerd op uw aangepaste onderzoeksvoorstel en uw begeleidend schrijven d.d. 21 maart 2019 als reactie op de punten zoals aangegeven door de commissie EEK bij de oorspronkelijke aanvraag.

Het eindadvies over de kwaliteit van uw subsidieaanvraag luidt: **voldoende**.

De commissie geeft de volgende argumenten voor het eindoordeel:

- In het kwaliteitsadvies van november 2018 staat dat de commissie van mening is dat bij het huidige onderzoek de effectiviteitsvraagstelling (protocol 1a) centraal dient te staan en dat deze beantwoord dient te worden. De vraagstelling naar een aangepast korter intensiever protocol (protocol 1b) kan pas onderzocht worden als er een helder antwoord beschikbaar is op de effectiviteitsvraagstelling en valt daarmee buiten de reikwijdte van het huidige onderzoek. De voorgestelde registerstudie (protocol 2) is niet noodzakelijk om de effectiviteitsvraag te beantwoorden en is pas van toepassing na afronding van de effectiviteitsstudie (protocol 1a) als nevenstudie en met instemming van het Zorginstituut. In het aangepaste onderzoeksvoorstel van maart 2019 heeft u het protocol met het 2e intensieve doseringsschema (protocol 1 b) verwijderd. Protocol 2 is aangepast zodat het alleen een nevenstudie is die pas aanvangt na afronding van de effectiviteitsstudie.
    - De commissie is van mening dat dit aandachtspunt voldoende is verwerkt in het aangepaste onderzoeksvoorstel. Protocol 2 mag pas starten na overleg met en goedkeuring van het Zorginstituut.
- In het kwaliteitsadvies van november 2018 staat dat het onderzoeksdesign dient aan te sluiten bij de effectiviteitsvraagstelling. Daarnaast is de commissie is van mening dat de voorgestelde N-of-1 trial niet afdoende rekening houdt met carry-over effecten. De voorgestelde wash-out periode is niet voldoende helder onderbouwd en 4 weken lijkt de commissie te kort. In het aangepaste onderzoeksvoorstel geeft u aan dat het primaire design veranderd is in een RCT waarvoor 80 patiënten benodigd zijn. U geeft aan dat het zeer lastig is om de benodigde 80 patiënten te rekruteren. Om het risico op een gefaalde underpowered studie te verminderen wordt een extensie van de standaard RCT naar een geaggregeerde N-of-1 trial voorgesteld.
    - De commissie is van mening dat het aangepaste design, in de vorm van een RCT, adequaat is om de hoofdvraag van de studie te beantwoorden. De aanpassing van het design heeft geleid tot een aangepaste powerberekening, waaruit blijkt dat er 58 patiënten nodig zijn. Dit betekent dat er in totaal, inclusief drop-outs, minimaal 80 patiënten dienen deel te nemen aan de studie. De commissie deelt uw twijfels over de haalbaarheid; echter gezien de prevalentie van BPS is de commissie van mening dat de inclusie haalbaar moet zijn. U geeft aan dat er ongeveer 600 BPS patiënten met Hunnerse laesies in Nederland zijn. De 12 klinieken die gezamenlijk voldoende patiënten met BPS zien (minimaal 1x per week 1 patiënt) hebben een intentieverklaring afgegeven om deel te nemen aan de studie. Deze klinieken zien naar schatting > 80% van deze BPS patiënten. U geeft aan voornemens te zijn om één jaar na de start van de patiëntinclusie interim-analyses uit te voeren om te evalueren of de inclusie van 80 patiënten haalbaar is. Hierbij worden ook de mate van drop-out en mogelijke carry-over effecten in kaart gebracht. De commissie acht de interim-analyses niet van toepassing. Zij geeft aan dat er tussentijds enkel gekeken dient te worden naar het totaal aantal gerealiseerde inclusies en drop-outs van beide armen.

Er dient niet gekeken te worden naar mogelijke carry-over effecten, omdat u in het aangepaste onderzoeksvoorstel de wash-out periode heeft verdubbeld.
    - De commissie stelt de voorwaarde dat er één jaar na start van de patiëntinclusie over het aantal inclusies en drop-outs van de RCT gerapporteerd wordt. Op basis hiervan dient een afweging gemaakt te worden over het al dan niet continueren van de studie (go/no go moment).
- In het kwaliteitsadvies van november 2018 vraagt de commissie om een sample size berekening te maken die aansluit bij het aangepaste design waarin het gebruik van pijnmedicatie meegenomen wordt en rekening wordt gehouden met potentiële drop-outs. De verwachte effectgrootte dient gebaseerd te zijn op aannames die worden onderbouwd door eigen vooronderzoek en/of een systematische review. De commissie geeft tevens aan zich zorgen te maken of informatie van de VAS pijn (primaire uitkomstmaat) afdoende informatief is.
  Zoals vermeld bij het vorige aandachtspunt is een nieuwe powerberekening uitgevoerd waarbij rekening gehouden is met mogelijke drop-outs. De power is berekend op basis van drop-out percentages uit andere vergelijkbare studies. U geeft aan dat de primaire uitkomstmaat, de VAS pijn, internationaal (in de literatuur) de meest gehanteerde primaire uitkomstmaat voor BPS is. Daarnaast geeft u aan dat Zorginstituut Nederland het eens is met de VAS als de primaire uitkomstmaat. Wat betreft pijnmedicatie geeft u aan dat chronische pijnbestrijding een essentieel onderdeel is van de therapie bij BPS en het onethisch zou zijn om pijn niet te behandelen. Een vooringestelde onderhoudsdosering wordt derhalve getolereerd, echter een therapie verandering of dosisverhoging is wel een violation of protocol. Het gebruik van pijnmedicatie wordt uitgevraagd met behulp van de iMCQ en de PRO vragenlijst om dit zo nauwkeurig mogelijk te evalueren.
    - De commissie is van mening dat dit aandachtspunt voldoende is verwerkt in het aangepaste onderzoeksvoorstel. Het Zorginstituut is het eens met VAS als primaire uitkomstmaat. Echter merkt het Zorginstituut hierbij op dat het bepalen van het aantal laesies met behulp van urethrocystoscopie ook als uitkomstmaat meegenomen dient te worden.
- In het kwaliteitsadvies van november 2018 geeft de commissie aan dat het niet helder is of de urethrocystoscopie en blaas biopten noodzakelijk zijn. Voor de vergelijkbaarheid merkt de commissie op dat de biopten mogelijk vaker en op andere momenten genomen dienen te worden in het kader van de studie dan medisch strikt noodzakelijk. In het aangepaste onderzoeksvoorstel geeft u aan dat er geen extra biopten worden afgenomen dan medisch en volgens de richtlijnen noodzakelijk. Tevens geeft de projectgroep aan dat een extra evaluatie middels urethrocystoscopie in de klinische praktijk vaker wordt toegepast, ook binnen de termijnen die in dit onderzoek worden gehanteerd.
    - De commissie is van mening dat dit aandachtpunt voldoende is verwerkt in het aangepaste onderzoeksvoorstel.

Om uw subsidieverzoek te kunnen honoreren, moet echter nog aan een aantal voorwaarden worden voldaan. Hieronder leest u om welke voorwaarden het gaat.

Voorwaarden waaraan u nog moet voldoen

- De aandachtpunten zoals gegeven door de commissie dienen verwerkt te worden tijdens de convenantfase (fase 2) in het onderzoeksprotocol. U dient het definitieve onderzoeksprotocol aan te bieden aan ZonMw. In een begeleidend schrijven licht u toe op welke wijze u de punten heeft verwerkt.
- U dient een gespecificeerde, uitgewerkte begroting in voor het onderzoek in het format van ZonMw. ZonMw financiert maximaal 90% (met een limiet van € 400.000,-) van de totale kosten per onderzoeksvoorstel. Het aangevraagde bedrag op basis van een begroting op hoofdlijnen in het onderzoeksvoorstel betrof € 400.000,-. Het budgetbedrag van de gespecificeerde, uitgewerkte begroting dient niet meer dan 15% af te wijken van het bedrag in de begroting op hoofdlijnen. Zorgkosten mogen niet ten laste van de subsidie gebracht worden.
- De minister van VWS dient definitief te besluiten dat de betreffende interventie voorwaardelijk wordt toegelaten tot het basispakket. De minister heeft in de kamerbrief van 15 november 2019 de interventie aangewezen als potentiële kandidaat voor de voorwaardelijke toelating. Hij besluit pas definitief na de verdere uitwerking van het onderzoek en de afspraken die veldpartijen vooraf maken en vastleggen in een convenant (fase 2).

Financiering
Zodra de minister van VWS definitief besluit de betreffende interventie voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket, zal ik een besluit over uw subsidieverzoek nemen en de financiële bijdrage bepalen.

Mocht u nog vragen hebben over deze brief, neemt u dan gerust contact op met de medewerker die in het briefhoofd vermeld staat. De praktijk wijst uit dat een telefoongesprek zeer verhelderend kan zijn. Vermeld in uw communicatie met ZonMw altijd het projectnummer. Dit nummer vindt u bovenaan deze brief.

Ik wens u veel succes met fase 2 en zie uw reactie met belangstelling tegemoet.

Met vriendelijke groet,
na

directeur programma's