



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Zorg

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

T +31 (0)20 797 85 55

2019045945

Datum 10 oktober 2019
Betreft Advies potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating van
blaasinstallaties met blaasspoelstoffen bij patiënten met
blaaspijnsyndroom met Hunnerse laesies

Onze referentie 2019045945

Geachte heer Bruins,

Zorginstituut Nederland heeft in zijn standpunt van 23 juli 2013 geconcludeerd dat blaasinstallaties met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bij blaaspijnsyndroom (BPS) geen onderdeel is van het basispakket van de Zorgverzekeringswet, omdat de interventie bij de genoemde indicatie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Partijen hebben op 8 augustus 2018 een dossier (incl. onderzoeksvoorstel) voor VT van de betreffende interventie ingediend.

Het ingediende dossier betrof blaasinstallaties met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en hyaluronzuur bij patiënten met BPS en Hunnerse laesies. Het dossier viel tijdens deze ronde echter af voor VT, omdat de Commissie EEK van ZonMw het kwaliteitsoordeel 'matig' gaf. Dit terwijl een 'voldoende' nodig is om in aanmerking te kunnen komen voor VT. Vervolgens heeft het Zorginstituut de onderzoeksgroep de mogelijkheid geboden om een verbeterd onderzoeksvoorstel in te dienen.

Dossier VT

In zijn email van 19 december 2018 heeft het Zorginstituut de onderzoeksgroep uitgenodigd om het eerder ingediende dossier (inclusief onderzoeksvoorstel) aan te passen en opnieuw in te dienen. De onderzoeksgroep heeft hier gehoor aan gegeven en op 20 maart 2019 een aangepast dossier ingediend via ProjectNet van ZonMw.

Het ingediende dossier heeft betrekking op blaasinstallaties met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en hyaluronzuur bij patiënten met BPS en Hunnerse laesies. Dit is een chronische aandoening met een prevalentie van circa 600 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.

De ziektelast bij deze subgroep van patiënten is over het algemeen hoger dan bij andere patiënten met BPS. In ernstige gevallen kan BPS leiden tot ernstige fibrose en disfunctie van de blaas waarvoor soms een operatieve blaasverwijdering geïndiceerd is.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
10 oktober 2019

Onze referentie
2019045945

Advies Wetenschappelijke Adviesraad en ZonMw

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) is betrokken geweest bij de beoordeling van het dossier en heeft daarover aan het Zorginstituut een positief advies uitgebracht. Verder heeft ZonMw beoordeeld of de wetenschappelijke kwaliteit van het ingediende onderzoeksvoorstel voldoende is en een inschatting gemaakt of het met de gekozen methodologie reëel is dat binnen de beoogde onderzoekstermijn de resultaten van het onderzoek beschikbaar zullen zijn. ZonMw heeft over beide aspecten een positief advies aan het Zorginstituut uitgebracht.

Beoordeling en conclusie van het Zorginstituut

Op basis van de gegevens in het dossier en gehoord de adviezen van de WAR en ZonMw, heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat dit onderwerp voldoet aan de primaire en secundaire criteria voor VT.¹ Dit betekent dat het onderwerp geschikt is voor VT, dat het hoofdonderzoek in wetenschappelijk opzicht van voldoende kwaliteit is en dat de verwachting is dat met dit onderzoek een antwoord gegeven kan worden op de geïdentificeerde evidence gap(s). Het betreft een kwalitatief goed opgezet gerandomiseerd N-of-1 trial waaraan 80 patiënten gaan deelnemen en waarin de effectiviteit van blaasinstallaties met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat (2%) en hyaluronzuur (1,6%) wordt vergeleken met die van blaasinstallaties met placebo-spoelstof na zes weken behandelen. De primaire uitkomstmaat is maximale pijnscore in de afgelopen drie dagen. Daarnaast is een cruciale uitkomstmaat het verminderen van het aantal Hunnerse laesies zoals gemeten met een urethrocystoscopie. De N-of-1 trial wordt vervolgens gecontinueerd gedurende zes maanden als niet-vergelijkende extensiestudie. Deze studie is noodzakelijk om de lange termijn effecten van de behandeling te kunnen bepalen. Het gerandomiseerd onderzoek en de extensie-studie kunnen binnen 3 jaar en 7 maand worden afgerond. Vervolgens zal het Zorginstituut binnen 6 maanden nadat de eindrapportage van het hoofdonderzoek is overgelegd, een uitspraak doen over de vraag of de interventie al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

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.

In 2014 is een onderzoeksplicht gekoppeld aan de aanspraak op voorwaardelijk toegelaten zorg. Dit betekent dat patiënten slechts aanspraak hebben op vergoeding van de zorg als zij deelnemen aan het onderzoek naar de (kosten)effectiviteit ervan.

¹ Een overzicht van de primaire en secundaire criteria voor VT is te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief staat op onze website www.zorginstituutnederland.nl.

In de praktijk is gebleken dat er patiënten zijn die niet de mogelijkheid hebben om aan het hoofdonderzoek deel te nemen (over het algemeen als het hoofdonderzoek 'vol' zit). Omdat in het verleden deze behandeling al veelvuldig werd toegepast in Nederland en het een relatief veilige behandeling lijkt, adviseer ik om bij dit onderwerp een aanvullend nevenonderzoek op te zetten als het gerandomiseerd hoofdonderzoek vol zit.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
10 oktober 2019

Onze referentie
2019045945

De gegevens waarop deze conclusies zijn gebaseerd en de overige informatie die voor de besluitvorming relevant is, treft u aan in het bijgevoegde overzicht.

Advies van Zorginstituut Nederland

Met verwijzing naar deze conclusies adviseer ik u om blaasinstallaties met blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en hyaluronzuur bij patiënten met BPS en niet transurethraal behandelbare Hunnerse laesies als potentiële kandidaat voor VT tot het basispakket aan te merken. Wel zie ik bij dit onderwerp na VT een risico voor indicatie verruiming. Daarom raad ik u aan om partijen afspraken te laten maken over op welke manier ze dit risico willen verkleinen.²

Indien u dit advies overneemt, zal het Zorginstituut partijen vragen om de plannen verder uit te werken en de afspraken voor een zorgvuldig en succesvol verloop van het VT-traject in een convenant vast te leggen. Daarna volgt dan, afhankelijk van de beoordeling van deze verdere uitwerking in het convenant, ons vervolgadvisie op basis waarvan u uw definitieve besluitvorming over VT kunt baseren.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

cc De (hoofd)indiener van het onderzoeksvoorstel
ZonMw's programma Doelmatigheidsonderzoek
Zorgverzekeraars Nederland

² Bijvoorbeeld door publicatie van een behandelprotocol/-richtlijn voor het einde van het VT-traject waarin wordt vastgelegd wie de zorg na afloop van VT gaat verlenen én welke patiënten in aanmerking komen voor de behandeling.

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
10 oktober 2019

Onze referentie
2019045945

Titel	Blaasinstillaties met glycosaminoglycanen voor blaaspijnsyndroom (BPS) bij patiënten met niet-transurethraal behandelbare Hunnerse laesies
Basis in Zvw	De interventie betreft zorg als bedoeld in artikel 2.9 van het Besluit zorgverzekering (hulpmiddelenzorg).
Onderzoeksvorstel ingediend door	Radboud UMC.
Samenwerkingsverband	Het onderzoek wordt opgezet en uitgevoerd binnen een samenwerkingsverband waaraan de volgende niet-universitaire instellingen en universitaire instellingen willen deelnemen: Gynos Vrouwenkliniek (Den Haag), Rijnstate ziekenhuis (Arnhem), Catherina ziekenhuis (Eindhoven), Slingeland ziekenhuis (Doetichem), Isala ziekenhuizen (Zwolle, Meppel), Antonius ziekenhuis (Sneek), Alrijne Ziekenhuis (Leiden, Leiderdorp, Alphen aan de Rijn), Radboud MC (Nijmegen), Erasmus MC (Rotterdam), Amsterdam MC (Amsterdam), UMCU (Utrecht), Maastricht UMC (Maastricht) en Martini Ziekenhuis (Groningen).
Kenmerken van de aandoening	BPS kenmerkt zich door chronische pijn, druk of discomfort van de urineblaas die samengaat met een ander symptoom zoals urgency-frequentie. Deze aanvraag betreft patiënten met BPS en Hunnerse laesies; een subgroep van patiënten die een duidelijk biologisch aantoonbare ziekte van de blaaswand heeft. De ziektelast bij deze subgroep van patiënten is over het algemeen hoger dan bij andere patiënten met BPS.
Maatschappelijke ziektelast	Ongeveer 38% van de patiënten met BPS ervaart zijn gezondheid als slecht tot zeer slecht. Patiënten ervaren beperkingen/hinder in: uitvoeren fysieke activiteiten (28%), slaap en energie (28%), sociaal functioneren (29%), emotioneel functioneren (29%) en onderhouden persoonlijke relaties (34%). De ziektelast bij de subgroep van patiënten met Hunnerse laesies is over het algemeen hoger dan bij andere patiënten met BPS. In ernstige gevallen kan ernstige fibrose en disfunctie van de blaas optreden waardoor soms zelfs een blaasverwijdering geïndiceerd is.
Te onderzoeken interventie	De te onderzoeken interventie is blaasinstallaties met glycosaminoglycanen (verder te noemen GAG therapie). De verwachting is dat de glycosaminoglycanen aan de blaaswand hechten en zo de barrière van het blaaslijmvlies versterken/herstellen waardoor het beschermt wordt tegen irriterende stoffen van de urine. De actieve componenten van GAG therapie zijn chondroitinesulfaat en/of hyaluronzuur. ³ De blaasspelingen worden via een katheter ingebracht in de urineblaas in een gebruikelijk doseringsschema van 1x/week gedurende 6 weken en vervolgens 1x/maand.
Standaardinterventie/ gebruikelijke interventie	Best ondersteunde zorg
Beschikbare gegevens over werkzaamheid en veiligheid	In rattenmodellen gaf blaasspoeling met chondroitinesulfaat een significante vermindering van ontstekingscellen (mestcellen en neutrofielen) in de

³ Er is echter geen bewijs dat hyaluronzuur op de lumenale zijde van het blaasepitheel zit (i.t.t. chondroitinesulfaat).

	<p>blaaswand. De gegevens over de werkzaamheid van GAG therapie bij patiënten met BPS met Hunnerse laesies zijn zeer beperkt. In de studie van Constantini werd na 4 maanden GAG therapie een duidelijke verbeteringen in de ziektesymptomen waargenomen. Verder was bij 2 van de 7 patiënten sprake van complete resolutie van de cystoscopische afwijkingen.</p>
Evidence gap(s)	<p>Volgens het standpunt van het Zorginstituut van 23 september 2013⁴ voldoet GAG therapie bij patiënten met BPS niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De evidence gap is het ontbreken van een kwalitatief goed opgezet gerandomiseerd onderzoek waarin het effect van de interventie t.o.v. best ondersteunende zorg wordt bestudeerd. De aanvraag voor VT gaat over een subgroep, namelijk patiënten met BPS en Hunnerse laesies. Bij deze subgroep is de evidence gap het ontbreken van een kwalitatief goed opgezette studie waarin het effect van kortdurende GAG therapie wordt vergeleken met die van placebo. Daarnaast ontbreken gegevens over de lange termijn effecten van GAG therapie.</p>
Onderzoeksvorstel hoofdonderzoek	<p>Het voorstel betreft een gerandomiseerd N-of-1 trial waarin de effectiviteit van 6 weken GAG therapie vergeleken wordt met die van placebo bij patiënten met BPS en niet transurethraal (incl. laser) behandelbare Hunnerse laesies. Tussen de 3 meetmomenten zitten wash-out periodes van 8 weken. De primaire uitkomstmaat is de maximale pijnscore (gemeten met de VAS (0-10) in de afgelopen 3 dagen). De secundaire uitkomstmaten zijn: vermindering aantal laesies (gemeten met urethroscopie⁵), 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), mictie-frequentie (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. In totaal zullen 80 patiënten deelnemen aan het onderzoek. Na de deelname aan deze trial start een (niet-vergelijkende) extensie-studie waarin patiënten gedurende 6 maanden gevolgd worden. De onderzoeksvragen zijn exact geformuleerd en passen bij de vragen bij de evidence gap.</p>
Periode van voorwaardelijke toelating	<p>4 jaar en 1 maand. Inclusiefase: 24 maanden; follow-up fase: 13 maanden; analysefase: 6 maanden. Vervolgens zal het Zorginstituut binnen 6 maanden een uitspraak doen of de interventie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met BPS met niet-transurethraal behandelbare Hunnerse laesies.</p>
Kwaliteit van het onderzoek	<p>De conclusie van ZonMw is voldoende. Desondanks heeft de commissie EEK de volgende aandachtspunten benoemd, namelijk het gebruik van pijnmedicatie dient te worden uitgevraagd en er mag geen</p>

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
10 oktober 2019

Onze referentie
2019045945

⁴ Beschikbaar via:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2013/07/23/blaasvloeistoffen-met-chondroitinesulfaat-en-of-hyaluronzuur>.

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.

	interim-analyse worden uitgevoerd. Verder is een go/no-go moment noodzakelijk 1 jaar na de start van het hoofdonderzoek. Deze punten dienen te worden geadresseerd in de voorbereidingsfase van de voorwaardelijke toelating, gesteld dat die fase gestart mag worden.
Verwachte meerwaarde effectiviteit	De onderzoekers verwachten dat de maximale pijnscore met ten minste 2 punten ⁶ verbetert in de interventie-arm t.o.v. de placebo-arm. Daarnaast verwacht dat de onderzoeksgroep positieve effecten m.b.t. de cytoscopische afwijkingen.
Verwachte meerwaarde (kosteneffectiviteit en/of op organisatorisch of sociaal vlak)	De behandelkosten per patiënt zijn relatief beperkt, namelijk circa € 120 per behandeling ⁷ . Mogelijk dat deze kosten gecompenseerd kunnen worden door besparingen in de tweede of derde lijn. Indien dit gebeurt, dan bestaat de kans dat deze behandeling resulteert in een besparing van de zorgkosten.
Nevenonderzoek	In het (niet-vergelijkende) nevenonderzoek worden de volgende patiënten geïnccludeerd: patiënten met BPS en niet transurethraal (incl. laser) behandelbare Hunnerse laesies. De verwachting is dat capaciteit voldoende is om maximaal aantal patiënten dat voldoet aan zorginhoudelijke criteria, te behandelen in periode van VT. Dit onderzoek zal pas starten als de follow-up van het hoofdonderzoek afgerond is.
Landelijk aanbod	De verwachting is dat als de effectiviteit van de interventie is aangetoond, deze na afloop van de VT op landelijke schaal kan worden aangeboden.
Veelbelovendheid	Het betreft een innovatieve interventie, die gezien de maatschappelijke ziektelast en/of de verwachte meerwaarde (zie boven), als veelbelovend kan worden betiteld. Score veelbelovendheid = 7,2 punten.
Andere studies	Er loopt op dit moment geen ander onderzoek dat een antwoord kan geven op de evidence gap.
Kostenprognose	De gemiddelde kosten van één behandeling bedraagt gemiddeld € 120 voor de installatie, vloeistof en de verpleegkundige handelingen. De kostenprognose van de 7 maanden durende gerandomiseerd N-of-1 trial met drie meetmomenten ⁸ bedraagt: (80 patiënten * 12 behandelingen * € 120) = € 115.200. De kostenprognose van de extensiestudie van 6 maanden bedraagt: (60 patiënten * 5 behandelingen * € 120 + 20 patiënten * 10 behandelingen * € 120) = €60.000. De kostenprognose van het hoofdonderzoek is € 175.200 en van het nevenonderzoek ⁹ € 624.000.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
10 oktober 2019

Onze referentie
2019045945

⁶ Op een schaal van 0-10.

⁷ Totale jaarlijkse kosten = nieuwe gebruiker circa €2220 en voor een prevalentie gebruiker circa €1440.

⁸ Gedurende twee meetmomenten wordt GAG-therapie gegeven en gedurende één meetmoment placebo.

⁹ De verwachting is dat hier circa 150 patiënten aan willen deelnemen.

Ondersteund door beroepsgroep/patiëntenvereniging	Aanbeveling door Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). Aanbeveling door International Painful Bladder Foundation (IPBF) en Interstitiële cystitis patiëntenvereniging (ICP).
---	---

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
10 oktober 2019

Onze referentie
2019045945