



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

2018013343

Datum 22 maart 2018  
Betreft Voorwaardelijke toelating tot het basispakket  
Voortgangsrapportage verslagjaar 2017

**Onze referentie**  
2018013343

Geachte heer Bruins,

Graag bied ik u hierbij de voorwaardelijke toelating voortgangsrapportage verslagjaar 2017 aan.

Op verzoek van de minister van VWS brengt Zorginstituut Nederland jaarlijks een rapport uit over de voortgang van de lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten. Dit rapport bevat de voortgangsrapportage van verslagjaar 2017 betreffende de trajecten die toen gaande waren.

Bij de volgende trajecten verloopt de inclusie niet naar verwachting:

- 1 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV;
- 2 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie;
- 3 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische dissectomie.

Bij de onder 2 en 3 genoemde trajecten is onze verwachting dat met het lopende onderzoek de pakketvraag beantwoord kan worden binnen de maximale periode van voorwaardelijke toelating (7 jaar), mits de periode van voorwaardelijke toelating verlengd wordt. Daarom adviseren wij u om de duur van deze trajecten te verlengen. Bij het onder 1 genoemd traject adviseren wij u om de ontwikkelingen het aankomende jaar af te wachten voordat u een definitief besluit neemt over dit traject, omdat wij op dit moment nog niet goed kunnen inschatten of het aannemelijk is dat het onderzoek op tijd afgerond kan worden. Indien dit niet haalbaar is, dan kunnen wij binnen de maximale termijn van voorwaardelijke toelating de pakketvraag niet beantwoorden.

Hoogachtend,

Tiana van Grinsven  
*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*



Zorginstituut Nederland

## Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Voortgangsrapportage verslagjaar 2017

Datum 19 maart 2018  
Status Definitief



## Colofon

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Projectleider<br>Volgnummer     | 2017022949   |
| Opdrachtgever<br>Contactpersoon | Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) |
| Afdeling                        | Zorg   |
| Uitgebracht aan                 | de minister voor Medische Zorg                         |



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

### Inleiding—7

|          |  |
|----------|--|
| <b>1</b> | <b>Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket—9</b>   |
| 1.1      | Achtergrond—9  |
| 1.2      | Vormgeving: voorwaardelijke toelating tot het basispakket—9  |
| 1.2.1    | Onderdeel van het basispakket—9  |
| 1.2.2    | Verplichting verzekerde: deelneming aan onderzoek—10   |
| 1.3      | Procedure besluitvorming voorwaardelijke toelating—10  |
| 1.4      | Verdere verloop van de VT-trajecten—11   |
| <b>2</b> | <b>Totstandkoming voortgangsrapportage—13</b>  |
| <b>3</b> | <b>De voorwaardelijke toelatingstrajecten—15</b>   |
| 3.1      | Inleiding—15   |
| 3.2      | Behandeling door middel van transluminale endoscopische step-up benadering van een geïnfecteerde pancreasnecrose—15  |
| 3.3      | Het verrichten van een autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn—15   |
| 3.4      | Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie—16   |
| 3.4.1    | Voortgang hoofdonderzoek (COLOPEC)—16  |
| 3.4.2    | Ontwikkelingen in de internationale literatuur—17  |
| 3.4.3    | Conclusie m.b.t. de voortgang—17   |
| 3.5      | Behandeling met belimumab (Benlysta®) bij volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit en een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling—17 |
| 3.5.1    | Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoek—17  |
| 3.5.2    | Ontwikkelingen in de internationale literatuur—18  |
| 3.5.3    | Commentaar van de onderzoeksgroep—18   |
| 3.5.4    | Conclusie m.b.t. de voortgang—18   |
| 3.6      | Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV—18  |
| 3.6.1    | Voortgang hoofdonderzoek (TIL studie) en nevenonderzoek—19   |
| 3.6.2    | Ontwikkelingen in de internationale literatuur—19  |
| 3.6.3    | Commentaar van de onderzoeksgroep—19   |
| 3.6.4    | Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister—19   |
| 3.7      | Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie—20   |
| 3.7.1    | Voortgang hoofdonderzoek (BREAST trial)—20   |
| 3.7.2    | Ontwikkelingen in de internationale literatuur—21  |
| 3.7.3    | Commentaar van de onderzoeksgroep—21   |
| 3.7.4    | Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister—21   |
| 3.8      | Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie—22   |
| 3.8.1    | Voortgang hoofdonderzoek (PTED-studie) en nevenonderzoek—22  |
| 3.8.2    | Ontwikkelingen in de internationale literatuur—22  |

- 3.8.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—22
- 3.8.4 Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister—23
- 3.9 Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie—23
  - 3.9.1 Voortgang hoofdonderzoek (ICON) en nevenonderzoek—23
  - 3.9.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—23
  - 3.9.3 Conclusie m.b.t. de voortgang—24
- 3.10 Behandeling met Fampyra® bij volwassen patiënten met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale—24
  - 3.10.1 Voortgang hoofdonderzoek (ENHANCE) en nevenonderzoek—24
  - 3.10.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—25
  - 3.10.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—25
  - 3.10.4 Conclusie m.b.t. de voortgang—25
- 3.11 Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie—26
  - 3.11.1 Voortgang hoofdonderzoek (MIND-DC) en nevenonderzoek—26
  - 3.11.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—26
  - 3.11.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—27
  - 3.11.4 Conclusie m.b.t. de voortgang—27
- 3.12 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage—27
  - 3.12.1 Voortgang hoofdonderzoek (NO.2-trial) en nevenonderzoek—27
  - 3.12.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—28
  - 3.12.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—28
  - 3.12.4 Conclusie m.b.t. de voortgang—28
- 3.13 Geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker—28
  - 3.13.1 Voortgang hoofdonderzoek (SUBITO) en nevenonderzoek—28
  - 3.13.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—29
  - 3.13.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—29
  - 3.13.4 Conclusie m.b.t. de voortgang—29
- 3.14 Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht—29
  - 3.14.1 Voortgang hoofdonderzoek (PERISCOPE II) en nevenonderzoek—30
  - 3.14.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—30
  - 3.14.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—30
  - 3.14.4 Conclusie m.b.t. de voortgang—30

#### **4 Kostenbeslag VT-trajecten 2017—31**

#### **5 Herinrichting voorwaardelijke toelating—33**

#### **6 Reacties van partijen—35**

- 6.1 Reacties van partijen—35
  - 6.1.1 Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen en Nefemed—35
  - 6.1.2 FMS—35

#### **7 Vaststelling rapport—37**

#### **8 Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-traject—39**

#### **Bijlage 2: Reacties van partijen—63**

## Samenvatting

Sinds 1 januari 2012 heeft VWS de mogelijkheid om veelbelovende interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis van het verzamelen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de interventie. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen ten laste van de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Aan het einde van de periode van voorwaardelijke toelating beoordeelt Zorginstituut Nederland (verder te noemen het Zorginstituut) op basis van de verzamelde gegevens of de zorg al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Valt die beoordeling positief uit dan is de zorg definitief onderdeel geworden van het basispakket; bij een negatieve beoordeling is de zorg niet langer onderdeel van het basispakket.

Op verzoek van VWS brengt het Zorginstituut jaarlijks een rapport uit over de voortgang van de lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten (verder te noemen VT-trajecten). Dit rapport bevat de voortgangsrapportage van verslagjaar 2017 betreffende de trajecten die toen gaande waren, te weten:

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

Samengevat is de voortgang van de VT-trajecten als volgt. De eerste tweegenomde trajecten zijn inmiddels afgerond. Het Zorginstituut heeft op basis



van de verzamelde gegevens een standpunt ingenomen over 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Conclusie was dat transluminale endoscopische step-up benadering bij de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', zodat deze interventie per 27 november 2017 onderdeel is van het basispakket. Autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn voldoet niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', zodat deze zorg per 1 januari 2018 geen onderdeel meer is van het basispakket. Van de nog niet afgeronde VT-trajecten hebben de fabrikanten van Fampyra<sup>®</sup> en Benlysta<sup>®</sup> een herbeoordelingsverzoek ingediend bij het Zorginstituut.<sup>1</sup> Wij beoordelen in 2018 of deze geneesmiddelen voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het is ons streven om deze beoordelingen zo spoedig mogelijk af te ronden. Bij de onder drie en acht genoemde trajecten hebben de onderzoeksgroepen, zoals gepland, de laatste patiënt geïncludeerd in het onderzoek. De voortgang bij de onder tien, elf, twaalf en dertien genoemde onderwerpen is tot nu toe matig tot goed en verwachten de onderzoeksgroepen binnen de resterende inclusieperiode de overige patiënten te kunnen includeren. Bij de onder vijf<sup>2</sup>, zes<sup>3</sup> en zeven<sup>4</sup> genoemde trajecten verloopt de inclusie niet naar verwachting, maar is de verwachting dat met het lopende onderzoek de pakketvraag wel beantwoord kan worden, mits de periode van voorwaardelijke toelating verlengd wordt. Bij de onder zes en zeven genoemde trajecten verwacht het Zorginstituut een standpunt te kunnen innemen over 'de stand van de wetenschap en praktijk' binnen de maximale periode van voorwaardelijke toelating (7 jaar). Daarom adviseren wij de minister van Medische Zorg om de duur van deze trajecten te verlengen. Bij het onder vijf genoemd traject adviseren wij de minister om de ontwikkelingen het aankomende jaar af te wachten voordat hij een definitief besluit neemt over dit traject, omdat wij nog niet goed kunnen inschatten of het aannemelijk is dat het traject binnen 7 jaar afgerond kan worden.

Demissionair-minister Schippers heeft in 2017 aangekondigd dat VWS voornemens is om de huidige voorwaardelijke pakkettoelating te vervangen door een beter toegankelijke en meer effectieve subsidieregeling gericht op onderzoek naar nieuwe, veelbelovende en mogelijk pakketwaardige interventies.<sup>5</sup> Op dit moment zijn de ontwikkelingen echter nog niet ver genoeg om hier al meer over te kunnen rapporteren.

<sup>1</sup> De beoordeling van Fampyra<sup>®</sup> is afgerond op 1 maart 2018 (<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/03/01/gvs-advies-herbeoordeling-fampridine-fampyra-bij-ms>) en die van Benlysta<sup>®</sup> zal binnenkort worden afgerond.

<sup>2</sup> Tumor infiltrerende lymfocyten bij melanoom stadium IIIc en IV.

<sup>3</sup> Borstreconstructie met autologe vet transplantatie na borstkanker.

<sup>4</sup> Percutane transforaminale endoscopische discectomie bij lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia.

<sup>5</sup> Zie de brief van de minister van VWS aan Tweede Kamer van 21 februari 2017. Te downloaden van <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2017/02/21/kamerbrief-over-herinrichting-van-de-regeling-voor-voorwaardelijke-pakkettoelating>

## Inleiding

Sinds 1 januari 2012 heeft VWS de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis van het verzamelen van gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen ten laste van de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Dit rapport bevat de voortgangsrapportage betreffende de voorwaardelijke toelatingstrajecten (verder te noemen de VT-trajecten) die in 2017 gaande waren. Het gaat dan om de 13 interventies die de minister tussen 1 januari 2014 en 31 december 2017 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket. Mochten wij bij een traject stagnatie in de voortgang van het hoofdonderzoek of relevante ontwikkelingen signaleren die een succesvolle afloop van het VT-traject (kunnen) belemmeren, dan zullen wij daarvan melding maken en, zo nodig, daarop toegesneden voorstellen (tot verbetering of besluitvorming) doen.

De voorwaardelijke toelating via het basispakket betekent dat er aanspraak bestaat op de voorwaardelijk toegelaten interventie, mits de verzekerde deelneemt aan onderzoek dat antwoord kan geven op de vraag of de interventie effectief is in vergelijking met de standaard- of gebruikelijke zorg. In de praktijk bestaat het hoofdonderzoek meestal uit een gerandomiseerde vergelijkende studie, en komt het dus voor dat een verzekerde weliswaar aanspraak heeft, maar als gevolg van de randomisatie niet in aanmerking komt voor de voorwaardelijk toegelaten zorg. Verder zijn door deze vormgeving zorgverzekeraars verantwoordelijk voor de uitvoering. Alhoewel het aantal patiënten dat deelneemt aan een VT-traject relatief beperkt is, ondervinden de zorgverzekeraars, de NZa en de onderzoeksgroepen wel een grote administratieve belasting. In dit rapport bespreken we kort de vorderingen met betrekking tot de herinrichting van het instrument voorwaardelijke toelating.

De opbouw van dit rapport is als volgt. In hoofdstuk 1 gaan wij kort in op de achtergrond van voorwaardelijke toelating tot het basispakket en in hoofdstuk 2 bespreken wij hoe de voortgangsrapportage tot stand is gekomen. In hoofdstuk 3 gaan wij per traject in op de voortgang, eventuele bijzonderheden en trekken wij een conclusie over de voortgang van het VT-traject. Indien noodzakelijk, geven wij u tevens een advies over het wel/niet continueren of verlengen van de duur van een VT-traject. In hoofdstuk 4 wordt het kostenbeslag voor kalenderjaar 2017 weergegeven. In hoofdstuk 5 vatten wij de vorderingen met betrekking tot de herinrichting van het instrument voorwaardelijke toelating kort samen. Hoofdstuk 6 bevat een samenvatting van de reacties van de partijen aan wie wij het conceptrapport ter consultatie hebben voorgelegd en onze reactie hierop. Hoofdstuk 7 betreft de datum van vaststelling en verzending van dit rapport aan de minister van Medische Zorg.



# 1 Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket

## 1.1 Achtergrond

Uitgangspunt van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is dat alleen zorg die als effectief en kosteneffectief beschouwd kan worden onderdeel zou moeten uitmaken van het basispakket. De eis van effectiviteit is expliciet vastgelegd in de wet. De formulering in de wet is dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut heeft als taak om te verduidelijken, desgewenst, of zorg voldoet aan dit criterium.<sup>6</sup> Als er geen gegevens zijn, of gegevens van onvoldoende methodologische kwaliteit, moet de conclusie volgen dat de betreffende interventie niet conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' is en dat de interventie daarom niet in het basispakket van de Zvw zit. Het feit dat een interventie niet wordt vergoed kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan nadelig zijn voor patiënten als het gaat om zorg die uiteindelijk effectiever blijkt te zijn dan de standaardzorg. Met name dus als het gaat om potentieel veelbelovende zorg kan het van belang zijn om, door middel van een tijdelijke vergoeding onder voorwaarden, te bevorderen dat het verzamelen van de benodigde gegevens over effectiviteit en kosteneffectiviteit voortvarend verloopt.<sup>7</sup> Hierop kan vervolgens een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit van de interventie volgen. Valt die beoordeling positief uit dan is de zorg definitief onderdeel geworden van het basispakket; bij een negatieve beoordeling is de zorg niet langer onderdeel van het basispakket. Het Zorginstituut voert deze beoordeling uit.

## 1.2 Vormgeving: voorwaardelijke toelating tot het basispakket

### 1.2.1 *Onderdeel van het basispakket*

Het tijdelijk vergoeden van zorg onder de voorwaarde van het verzamelen van gegevens kan op verschillende manieren worden vormgegeven: via een subsidieregeling of via een tijdelijke toelating tot het basispakket.<sup>8</sup> De regering heeft voor dit laatste gekozen, hetgeen betekent dat de interventie waar het om gaat, als te verzekeren prestatie wordt opgenomen in het basispakket en dat verzekerden aanspraak krijgen op (vergoeding van) de interventie op grond van hun zorgverzekering.

Per 1 januari 2012 is het instrument van voorwaardelijke toelating tot het basispakket geïntroduceerd. In het Besluit zorgverzekering (Bzv) is bepaald dat de minister voor Medische Zorg de mogelijkheid heeft om – bij ministeriële regeling – zorg die niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch tijdelijk toe te laten tot het basispakket.<sup>9</sup> Bedoeling is dat gedurende de periode van tijdelijke toelating gegevens worden verzameld over de (kosten)effectiviteit van de

<sup>6</sup> De werkwijze van het Zorginstituut bij het beoordelen van de vraag of zorg voldoet aan dit criterium staat beschreven in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', februari 2015. Te downloaden via: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>7</sup> Vaak gebruikte Engelse termen hiervoor zijn conditional reimbursement of coverage with evidence development.

<sup>8</sup> Voorwaardelijke financiering in het kader van een verantwoord pakket. CVZ (huidige naam: Zorginstituut Nederland), Diemen. Publicatienr. 283, 2009. Zie [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl). In dit rapport zijn de voor- en nadelen van beide manieren besproken en heeft het toenmalige CVZ voorkeur uitgesproken voor vormgeving in een subsidieregeling.

<sup>9</sup> De mogelijkheid van voorwaardelijke toelating is opgenomen in artikel 2.1, lid 5, van het Bzv en geldt voor geneeskundige zorg, extramurale hulpmiddelen en extramurale geneesmiddelen. De termijn bedraagt ingevolge het Bzv maximaal zeven jaar. Volgens de toelichting bij de regelgeving betreffende deze termijn staat dat het uitgangspunt maximaal vier jaar is en dat voor bijzondere gevallen een langere termijn kan gelden. Zie verder paragraaf 5.2.2 over de knel- en aandachtspunten.

behandeling. Aan het einde van de periode van voorwaardelijke toelating kan vervolgens op basis van de verzamelde gegevens worden beoordeeld of de zorg al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Valt die beoordeling positief uit dan is de zorg definitief onderdeel geworden van het basispakket; bij een negatieve beoordeling is de zorg niet langer onderdeel van het basispakket. Het Zorginstituut voert deze beoordeling uit.

De minister van VWS heeft binnen het budgettaire kader zorg (BKZ) middelen gereserveerd voor voorwaardelijke toelating.<sup>10</sup>

### 1.2.2

#### *Verplichting verzekerde: deelneming aan onderzoek*

Beslist de minister voor Medische Zorg tot voorwaardelijke toelating van een bepaalde interventie, dan krijgt de verzekerde aanspraak op deze interventie. De verzekerde moet dan wel aan bepaalde voorwaarden voldoen. Het komt erop neer dat de verzekerde deel moet nemen aan onderzoek om voor vergoeding van de zorg in aanmerking te komen.<sup>11</sup> Dit onderzoek bestaat in ieder geval uit een methodologisch hoogwaardige studie waarmee de effectiviteit van de interventie ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke zorg kan worden aangetoond, het hoofdonderzoek. Daarnaast kan een nevenonderzoek worden opgezet voor die verzekerden die niet de mogelijkheid hebben om aan dit hoofdonderzoek deel te nemen.<sup>12</sup> In de praktijk zal het hoofdonderzoek meestal uit een gerandomiseerd gecontroleerde trial (RCT) bestaan en zal het nevenonderzoek een observationele (niet-vergelijkende) studie zijn die gestart wordt zodra de RCT vol zit. In die periode is de voorwaardelijke toelating namelijk nog van kracht en bestaat er dus aanspraak op de zorg. In het nevenonderzoek kunnen aanvullende gegevens worden verzameld over bijvoorbeeld complicaties of toepassing in de dagelijkse praktijk.

### 1.3

#### **Procedure besluitvorming voorwaardelijke toelating**

Onderwerpen voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket kunnen op twee manieren worden aangemeld. In de eerste plaats is er de jaarlijkse indieningsronde, waarbij partijen een aanvraag kunnen indienen voor een interventie die zij geschikt achten voor voorwaardelijke toelating ('bottom-up'). Daarnaast is het mogelijk dat partijen in aansluiting op een negatief standpunt<sup>13</sup> en op verzoek van het Zorginstituut een aanvraag voor voorwaardelijke toelating kunnen indienen ('top-down'). In verband hiermee maakt het Zorginstituut bij ieder negatief standpunt de inschatting of de betreffende interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is)

<sup>10</sup> Gereserveerd zijn de volgende bedragen voor:

- geneeskundige zorg: structureel €75 miljoen.
- extramurale geneesmiddelen: €3 miljoen in 2014 oplopend naar structureel €24 miljoen vanaf 2019.
- extramurale hulpmiddelen: oplopend van (afgerond) €1 miljoen in 2015 naar structureel €5 miljoen vanaf 2019.

Zie de brief aan Tweede Kamer van 5 juni 2015 (Nr. 615).

<sup>11</sup> In de regelgeving (artikel 2.2, lid 2, Regeling zorgverzekering) is de voorwaarde dat men alleen aanspraak op (vergoeding van) de voorwaardelijk toegelaten zorg heeft, voor zover men deel neemt aan onderzoek als volgt geformuleerd: "Als onderzoek naar zorg wordt aangemerkt:

- a. hoofdonderzoek naar de effectiviteit van de zorg dat door ZonMw wordt gefinancierd, en
- b. aanvullend landelijk observationeel onderzoek naar de zorg dat in samenwerking met het hoofdonderzoek wordt opgezet en verricht indien:

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

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

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

<sup>12</sup> Het opzetten van een nevenonderzoek is niet altijd mogelijk. Dit kan alleen als het aanbieden van de zorg buiten vergelijkend onderzoek om medisch verantwoord is. Onderzoekers/zorgaanbieders en het Zorginstituut beoordelen dit samen en het Zorginstituut betreft de uitkomst daarvan bij de advisering aan de minister voor Medische Zorg.

<sup>13</sup> Met een 'negatief standpunt' bedoelen we hier dat de beoordeelde interventie niet voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' en om die reden geen deel uitmaakt van het verzekerde pakket. Interventies die om andere redenen geen verzekerde zorg zijn (bijvoorbeeld omdat zij wettelijk uitgesloten zijn) komen niet in aanmerking voor voorwaardelijke toelating.

voor voorwaardelijk toelating.

Een ingediend dossier (bottom-up of top-down) wordt volgens een vaste procedure beoordeeld. In het kort verloopt deze procedure als volgt:  
 Het Zorginstituut beoordeelt aan de hand van een aantal criteria<sup>14</sup> of het onderwerp een potentiële kandidaat is voor voorwaardelijke toelating. ZonMw adviseert het Zorginstituut over de wetenschappelijke kwaliteit en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel. Indien deze toetspunten positief uitvallen, adviseert het Zorginstituut de minister voor Medische Zorg om het onderwerp als potentiële kandidaat aan te merken. Als de minister heeft besloten dat de betreffende interventie een potentiële kandidaat is, wordt vervolgens aan de relevante partijen verzocht om voorafgaand aan de voorwaardelijke toelating afspraken te maken met elkaar over een succesvol verloop van het traject. Deze afspraken worden vastgelegd in een convenant. Hierna neemt de minister – op advies van het Zorginstituut – een definitief besluit over het wel of niet voorwaardelijk toelaten van de interventie. Besluit de minister tot voorwaardelijke toelating van de interventie, dan wordt de regelgeving aangepast.<sup>15</sup>

De regelgeving kan maximaal vier keer per jaar worden aangepast. Vanaf de ingangsdatum<sup>16</sup> van de voorwaardelijke toelating wordt de in het kader van het onderzoek geleverde zorg ten laste van de basisverzekering vergoed.

#### 1.4

##### **Verdere verloop van de VT-trajecten**

De onderzoekers zijn verplicht om twee keer per jaar een bijeenkomst voor de klankbordgroep te organiseren, waaraan de contractspartijen deelnemen. Tevens nemen aan deze bijeenkomst vertegenwoordigers van de zorgverzekeraars (ZN), het Zorginstituut en ZonMw deel als waarnemers. Tijdens de bijeenkomsten wordt de voortgang van het onderzoek/de onderzoeken gepresenteerd en worden alle bijzonderheden (incl. nieuwe publicaties van de resultaten van (inter)nationale onderzoeken) die zich voordoen besproken. Daarnaast wordt verwacht dat de onderzoeksgroep jaarlijks de kosten en volume(s) van de voorwaardelijk toegelaten zorg aanlevert. Deze gegevens gebruikt het Zorginstituut voor het jaarlijkse voortgangsverslag aan de minister.

Uiterlijk zes maanden voor het einde van de voorwaardelijke toelatingsperiode worden de resultaten van het hoofdonderzoek aan het Zorginstituut gerapporteerd. Op basis hiervan en een systematische review van de dan actuele medisch-wetenschappelijke literatuur over het onderwerp, vormt het Zorginstituut zich een oordeel over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.<sup>17</sup> Een positief standpunt houdt in dat vergoeding van de zorg kan worden gecontinueerd zonder de voorwaarde van deelname aan onderzoek. Een negatief standpunt houdt in dat de vergoeding vanuit de basisverzekering wordt beëindigd. Het maken van duidelijke afspraken vooraf in het convenant over de vereiste uitkomsten moet ervoor zorgen dat ook een negatief standpunt op draagvlak kan rekenen bij alle partijen.

<sup>14</sup> Voor de beoordeling of een onderwerp een potentiële kandidaat is voor voorwaardelijke toelating hanteren wij een aantal primaire en secundaire criteria. De primaire criteria gaan vooral over de haalbaarheid van een succesvolle voorwaardelijke toelating. De secundaire criteria betreffen vooral de maatschappelijke relevantie van de aandoening en de verwachte meerwaarde van de interventie. 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 is beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/brief/2016/05/24/voorwaardelijke-toelating-tot-het-basispakket-2018-bottom-up-procedurebrief>

<sup>15</sup> Een opsomming van de voorwaardelijke toegelaten zorg is terug te vinden in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering.

<sup>16</sup> Respectievelijk op 1 januari, 1 april, 1 juli en 1 oktober.

<sup>17</sup> De resultaten van het nevenonderzoek (indien aan de orde) zijn niet van doorslaggevend belang voor het standpunt en zullen in de regel later ter beschikking komen.

Overigens is de verplichting tot het opstellen van een convenant pas van toepassing op de VT-trajecten die in 2015 en daarna zijn gestart.

## 2 Totstandkoming voortgangsrapportage

De voortgangsrapportage betreft de voortgangsrapportage van verslagjaar 2017 betreffende de trajecten die toen gaande waren. Het gaat dan om de 13 interventies die de minister tussen 1 januari 2014 en 31 december 2017 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket, te weten:

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

Zoals eerder gemeld, is er per VT-traject een klankbordgroep samengesteld die ten minste twee keer per jaar op uitnodiging van de onderzoeksgroep bijeenkomt. In die bijeenkomsten wordt met alle betrokken partijen de voortgang van en bijzonderheden in de uitvoering van het onderzoek/de voorwaardelijke toelating besproken. Voor dit rapport hebben wij gebruik gemaakt van de – van iedere onderzoeksgroep ontvangen – verslagen van de klankbordbijeenkomsten en een recente update daarvan. Daarnaast hebben wij aan de onderzoeksgroep gevraagd om tekst aan te leveren voor de paragrafen ‘ontwikkelingen in de internationale literatuur’ en ‘commentaar van de onderzoeksgroep’.

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

- aanduiding van interventie en indicatie, periode van voorwaardelijke toelating en achtergrondinformatie;
- informatie over de voortgang van het hoofdonderzoek en eventueel nevenonderzoek;
- ontwikkelingen in de internationale literatuur;



- commentaar van de onderzoeksgroep;
- conclusie en consequentie(s).

Verder hebben wij in bijlage 1 meer informatie over de aandoening en het hoofd- en nevenonderzoek opgenomen. Verder hebben wij de concepttekst van de voortgangsrapportage ter consultatie voorgelegd aan de relevante partijen in de zorg. De ontvangen reacties hebben wij opgenomen in bijlage 2 van het rapport. De Raad van Bestuur van het Zorginstituut heeft de voortgangsrapportage vastgesteld en uitgebracht aan de minister voor Medische Zorg.

## 3 De voorwaardelijke toelatingstrajecten

### 3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de voortgang van de 13 VT-trajecten die in 2017 gaande waren. Twee VT-trajecten (endoscopische step-up bij pancreasnecrose en autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn) zijn inmiddels afgerond. Wij beperken ons daarom bij deze onderwerpen tot een korte beschrijving van de eindbeoordeling en afwikkeling van het traject.

### 3.2 Behandeling door middel van transluminale endoscopische step-up benadering van een geïnfecteerde pancreasnecrose

In 2014 heeft de minister de endoscopische transluminale step-up benadering voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose. De voorwaardelijke toelating liep tot 1 januari 2018.

Tijdens de periode van voorwaardelijke toelating is het aan het voorwaardelijk toelating gekoppelde gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoek (RCT; genaamd TENSION) uitgevoerd naar de effectiviteit van de betreffende interventie bij patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose. Het Zorginstituut heeft op basis van deze resultaten geconcludeerd dat de endoscopische transluminale step-up benadering in therapeutisch opzicht vergelijkbaar is met de minimaal invasief chirurgische step-up benadering en dat de nieuwe interventie daarmee als effectief kan worden beschouwd. Dit betekent dat de endoscopische step-up benadering voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij de behandeling van patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose.

De consequentie van het positieve standpunt is dat de behandeling bij patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose vanaf 27 november 2017 ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. Verder is het Zorginstituut van mening dat effectieve en gepaste toepassing van de endoscopische step-up benadering is gewaarborgd. In Nederland is er namelijk een landelijk expertpanel (van de Pancreatitis Werkgroep Nederland) die bestaat uit 17 medisch specialisten die werkzaam zijn in verschillende expertisecentra in Nederland. Een behandelend medisch specialist kan dit expertpanel consulteren over de behandeling van patiënten met pancreatitis, waarna advies op maat wordt gegeven volgens de nieuwste standaarden. Daarnaast wordt iedere patiënt met pancreatitis in de deelnemende centra door de Pancreatitis Werkgroep Nederland geregistreerd. Daarom is er bij dit VT-traject geen document met waarborgen opgesteld.

Een uitgebreide beschrijving van de voorgeschiedenis van dit VT-traject en de beoordeling door het Zorginstituut is terug te vinden in het standpunt 'Endoscopische step-up benadering van geïnfecteerde pancreasnecrose' van 27 november 2017.<sup>18</sup>

### 3.3 Het verrichten van een autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn

In 2014 heeft de minister autologe hematopoïetische stamceltransplantatie voorwaardelijk toegelaten voor de behandeling van een ernstige therapierefractaire morbus Crohn. Het is een éénmalige behandeling die uit verschillende fases bestaat.

<sup>18</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2017/11/27/standpunt-endoscopische-transluminale-step-up-benadering-van-geïnfecteerde-pancreasnecrose>.

De voorwaardelijke toelating liep tot 1 januari 2018.

Tijdens de periode van voorwaardelijke toelating is één internationale RCT en één aan de voorwaardelijke toelating gekoppelde Nederlandse niet-vergelijkende studie uitgevoerd naar de effectiviteit van de betreffende interventie bij patiënten met ernstige therapierefractaire morbus Crohn. Het Zorginstituut heeft op basis van deze resultaten geconcludeerd dat de gunstige effecten van autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij patiënten met ernstige, therapierefractaire morbus Crohn niet in verhouding staan tot de ongunstige effecten van de behandeling. Dit betekent dat de behandeling met autologe hematopoietische stamceltransplantatie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', oftewel dat autologe hematopoietische stamceltransplantatie niet bewezen effectief is bij deze groep patiënten.

Consequentie van het aflopen van de voorwaardelijke toelatingsperiode en het negatieve standpunt is dat de betreffende behandeling bij patiënten met ernstige, therapierefractaire morbus Crohn vanaf 1 januari 2018 niet langer ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. Voor nieuwe behandeltrajecten, d.w.z. patiënten met ernstige, therapierefractaire morbus Crohn die op of na 1 januari 2018 behandeld willen worden met autologe hematopoietische stamceltransplantatie, heeft dit standpunt direct gevolg, omdat bij het nog op te stellen behandelplan deze informatie tijdig betrokken kan worden. Deze behandeltrajecten zullen dus conform het nieuwe standpunt afgewikkeld moeten worden. Lopende behandeltrajecten, d.w.z. trajecten die voor 1 januari 2018 zijn gestart, mogen ten laste van de basisverzekering worden afgemaakt.

Een uitgebreide beschrijving van de voorgeschiedenis van dit VT-traject en de beoordeling door het Zorginstituut is terug te vinden in het standpunt 'Autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapierefractaire morbus Crohn' van 21 december 2017.<sup>19</sup>

### **3.4 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie**

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

#### **3.4.1 Voortgang hoofdonderzoek (COLOPEC)**

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (COLOPEC) wordt de effectiviteit van adjuvante HIPEC gevolgd door standaard adjuvante systemische chemotherapie vergeleken met alleen systemische chemotherapie bij patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan van een T4 of geperforeerd coloncarcinoom. Het benodigde aantal patiënten voor het hoofdonderzoek van 204<sup>20</sup> is inmiddels bereikt. De follow-up periode van 18 maanden van de laatst geïncludeerde patiënt loopt nog en zal bereikt worden rond eind augustus 2018. De verwachte datum dat de

<sup>19</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2017/12/21/autologe-hematopoietische-stamceltransplantatie-bij-therapierefractaire-morbus-crohn>

<sup>20</sup> De aanvankelijke groepsgrootte van 176 patiënten is uitgebreid doordat circa 10% van de patiënten in de HIPEC-studiearm al bij exploratie peritoneaal metastasen had en daardoor geen adjuvante HIPEC onderging. De onderzoeksgroep is daarom door gegaan met includeren totdat 88 adjuvante HIPEC's waren uitgevoerd.

eindrapportage bij het Zorginstituut aangeleverd zal worden, is 31 maart 2019. Verder zijn de totale kosten van de zorg iets hoger (~€50.000) uitgevallen dan gepland.

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

#### 3.4.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

De onderzoeksgroep heeft aangegeven dat in 2017 geen studies verschenen zijn over de (kosten)effectiviteit van de toevoeging van adjuvante HIPEC aan de standaardbehandeling bij patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan van een T4 of geperforeerd coloncarcinoom.

#### 3.4.3 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

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

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

De behandeling met de intraveneuze toediening van belimumab is van 1 juli 2015 tot 1 juli 2019 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit en met een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling. SLE is een ongeneeslijke auto-immuunziekte waarbij het lichaam antistoffen aanmaakt die zijn gericht tegen de eigen lichaamscellen (auto-antistoffen). In 2012 schatte de beroepsgroep dat circa 10 tot 40 patiënten per jaar in aanmerking zouden kunnen komen voor de behandeling met belimumab.

#### 3.5.1 *Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoek*

In een prospectieve, niet-vergelijkende studie wordt de effectiviteit van intraveneuze toedieningsvorm van belimumab bepaald bij patiënten met SLE en een hoge mate van ziekteactiviteit en een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling. Op 31 december 2017 bedroeg het totaal aantal inclusies 52. Dit aantal loopt achter op de planning (84 patiënten op 31 december 2017). Echter, door de data aan te vullen met gegevens van patiënten uit een Duits register (OBSERVE, n=44 patiënten), zijn er voldoende patiënten beschikbaar voor de analyse beschikbaar als de follow-up periode van de laatste patiënt is afgerond. Het einde van de follow-up zal bereikt worden in juni 2018.

Daarnaast zijn andere databronnen gepubliceerd sinds de start van het VT-traject die de evidence gap zouden kunnen opvullen, o.a. een RCT waarin de effectiviteit van een subcutane toedieningsvorm is bepaald. Op 5 januari 2018 heeft GSK een beoordelingsverzoek bij het Zorginstituut ingediend voor de behandeling met de

subcutane toediening van belimumab tezamen met een herbeoordelingsverzoek voor de intraveneuze toedieningsvorm<sup>21</sup>. Het streven is om deze beoordeling binnen zes maanden af te ronden.<sup>22</sup>

Het nevenonderzoek is op 1 januari 2018 gestart.

### 3.5.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Sinds de laatste voortgangsrapportage is de subcutane toedieningsvorm van belimumab geregistreerd door de EMA (november 2017). De klinische studie ter onderbouwing van deze registratie is de studie van Stohl, et al; Ann Rheum Dis 2017 (BLISS-SC studie). Na 52 weken behandelen was het percentage responders zoals gemeten met de SLE responder index significant hoger in de belimumab-arm dan in de placebo-arm. GSK heeft de resultaten van deze studie besproken met het Zorginstituut tijdens eerdere voortgangsoverleggen. De resultaten van deze studie zijn ook verwerkt in de vergoedingsaanvraag. Daarnaast is in januari 2018 ook een fase III studie met belimumab met patiënten uit Zuid-Oost Azië gepubliceerd (door Zhang, et al; Ann Rheum Dis. 2018. (SLE/NOA studie)). Volgens GSK zijn de uitkomsten van de SLE/NOA studie vergelijkbaar met de eerdere intraveneuze en subcutane studieresultaten en is de studie hiermee de vierde fase III studie waarin de effectiviteit van belimumab is aangetoond.

### 3.5.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

GSK verwacht dat de gegevens van de BLISS-SC studie (n=836 patiënten) de klinische waarde van belimumab onderbouwen en hiermee de evidence gap opvullen.

### 3.5.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

Het beoogde aantal inclusies in Nederland is niet gehaald binnen de planning. Door de gegevens van het Nederlandse register te combineren met het Duitse register, is het toch mogelijk om midden 2018 te starten met de geplande analyses. Indien de herbeoordeling van de intraveneuze toedieningsvorm echter positief uitpakt en de conclusie is dat de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', dan zal er geen reden meer zijn om het VT-traject te continueren en kan het VT-traject eerder worden beëindigd. Zodra dit aan de orde is, zullen wij daarover aan u advies uitbrengen. Vooralsnog wachten wij de verdere ontwikkelingen af.

## 3.6 **Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV**

De behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) is vanaf 1 juli 2015 tot 1 juli 2019 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met inoperabel melanoom stadium IIIc of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom. Voor de behandeling zijn verschillende geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar (o.a. nivolumab [2015], pembrolizumab [2015], ipilimumab [2011] en nivolumab+ipilimumab [2016]). De kans op een respons van deze behandelingen varieert van 10-20% voor ipilimumab tot ongeveer 30-40% voor zowel nivolumab als pembrolizumab en 50-60% voor de combinatie nivolumab+ipilimumab. In 2015 verwachtte de onderzoeksgroep dat jaarlijks circa 80 tot 100 patiënten in aanmerking zou komen voor de behandeling met TIL. Door de introductie van eerst nivolumab en pembrolizumab en recent ook de combinatie van nivolumab+ipilimumab komen er volgens de onderzoeksgroep minder patiënten dan aanvankelijk verwacht in aanmerking voor de behandeling, waarschijnlijk 50 patiënten of minder per jaar.

<sup>21</sup> Op basis van gegevens over de farmacokinetiek en -dynamiek.

<sup>22</sup> De beoordeling van intraveneuze en subcutane toedieningsvorm van Benlysta zullen binnenkort worden afgerond.

### 3.6.1 *Voortgang hoofdonderzoek (TIL studie) en nevenonderzoek*

De effectiviteit van de behandeling met TIL wordt in een gerandomiseerd onderzoek (TIL studie) vergeleken met die van het geneesmiddel ipilimumab bij volwassen patiënten met inoperabel melanoom stadium IIIC of gemetastaseerd melanoom. Op 31 december 2017 bedroeg het totaal aantal gerandomiseerde patiënten 49<sup>23</sup> van de benodigde 168 patiënten. Het is binnen de geplande inclusieperiode die liep tot 1 januari 2018 niet gelukt om het benodigde aantal patiënten te includeren. De oorzaken voor het achterblijven van de patiënteninclusie zijn:

- dat patiënten worden eerst met nivolumab of pembrolizumab behandeld;
- de inclusiesnelheid in het Deense behandelcentrum loopt achter op de planning;
- het behandelcentrum in Engeland heeft onvoldoende financiering om patiënten met TIL te behandelen en kan daardoor niet deelnemen aan de studie.

De onderzoeksgroep verwacht dat zij alle benodigde patiënten wel kunnen includeren binnen 5,5 jaar. Indien dit inderdaad haalbaar is, dan zou dit VT-traject binnen de maximale termijn van 7 jaar afgerond kunnen worden.

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

### 3.6.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

De ontwikkelingen op het gebied van behandeling met TIL bij melanoom blijven zich voortzetten. Momenteel zijn er wereldwijd 14 klinische studies die actief patiënten includeren voor onderzoek naar behandeling met TIL op verschillende wijzen en bij verschillende ziektestadia. De huidige TIL studie is echter het enige onderzoek waarin de TIL behandeling vergeleken wordt met de standaard tweedelijnsbehandeling (ipilimumab) bij patiënten met inoperabel stadium IIIC of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom. Van de 14 klinische studies zijn er twee in 2017 gestart met includeren. Tevens zijn er twee klinische studies in opzet die nog niet open zijn voor inclusie. Dit geeft aan dat de interesse en aandacht voor TIL behandeling bij melanoom zeer hoog blijft en als een veelbelovende behandelmodaliteit wordt gezien. Daarnaast is in 2017 één klinische studie naar TIL voltooid, waarvan de onderzoeksgroep hier de komende tijd belangrijke resultaten van verwacht.

### 3.6.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De verwachting van de onderzoeksgroep dat het aantal benodigde patiënten binnen 5,5 jaar geïncludeerd kan worden, is gebaseerd op een aantal punten. De onderzoeksgroep verwacht dat de komende periode een grotere groep patiënten in aanmerking zal (moeten) komen voor de TIL studie, omdat circa 40% van de patiënten 1 jaar na de behandeling met nivolumab dan wel pembrolizumab ziekteprogressie heeft. Voor deze groep patiënten blijft de TIL studie zeer relevant, aangezien de responskans op tweedelijnsbehandeling ipilimumab laag is (10-12%). Daarbij houdt de onderzoeksgroep in 2018 de bekendheid van de TIL studie actief binnen verschillende centra in Nederland. Dit heeft in 2017 geresulteerd in significant meer verwijzingen van patiënten dan vorig jaar. Tot slot hebben behandelcentra in Basel, Manchester en Lausanne aangegeven geïnteresseerd te zijn in de studie en aangegeven zich te willen aansluiten bij de studie. Daarnaast blijft Denemarken een actieve rol spelen bij de inclusie van patiënten.

### 3.6.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister*

In de voortgangsrapportage 2017 hebben wij geschreven dat wij u zouden adviseren om dit VT-traject vroegtijdig te beëindigen als de inclusiesnelheid niet

<sup>23</sup> In totaal, zijn 36 van de 49 patiënten in Nederland geïncludeerd.

voldoende zou aantrekken in de eerste zes maanden van 2017. In het tweede kwartaal van 2017 nam het aantal verwijzingen toe en vervolgens ook de inclusiesnelheid in het derde en vierde kwartaal van 2017. Op dit moment kunnen wij echter niet goed inschatten of het aannemelijk is dat dit traject binnen 7 jaar afgerond kan worden, omdat het niet gelukt is om de benodigde inclusiesnelheid te bereiken waarmee het traject op tijd afgerond kan worden (namelijk 40 patiënten per jaar). Daarbij heeft de onderzoeksgroep aangegeven dat de capaciteit van de huidige centra niet voldoende is om alle benodigde patiënten (n=168) te includeren binnen de maximale inclusieperiode. Drie buitenlandse centra (in Manchester, Basel en Lausanne) hebben aangegeven te willen deelnemen aan de TIL studie. Deze centra hebben echter onvoldoende financiering voor het uitvoeren van de TIL behandeling en daardoor kunnen zij niet (op korte termijn) deelnemen aan de studie. Mede vanwege de aantrekkelijke inclusiesnelheid in de afgelopen zes maanden (n=13 patiënten), willen wij de onderzoeksgroep de kans geven om het aankomend jaar voldoende financiering te vinden voor de vergoeding van de TIL behandeling in deze centra. Als de subsidieaanvraag(en)<sup>24</sup> worden afgewezen én minder dan 40 patiënten in 2018 in de studie geïncludeerd worden, dan zullen wij u begin 2019 adviseren om dit VT-traject te stoppen.

### 3.7 **Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie**

Met ingang van 1 oktober 2015 tot 1 april 2020 is autologe vettransplantatie (AFT) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor het uitvoeren van een borstreconstructie na een borstverwijderingsoperatie ter behandeling of preventie van borstkanker. AFT betreft een nieuwe borstreconstructietechniek waarbij gebruik wordt gemaakt van eigen vetcellen als transplantaat in de borst. Jaarlijks krijgen circa 2.000 vrouwen een borstreconstructie na borstamputatie.

#### 3.7.1 *Voortgang hoofdonderzoek (BREAST trial)*

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek wordt de effectiviteit van AFT<sup>25</sup> vergeleken met die met de standaardbehandeling (borstimplantaten) bij patiënten die een borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan ter behandeling of ter preventie van borstkanker. Op 31 december 2017 bedroeg het totaal aantal inclusies 116 van de benodigde 196 patiënten. De geplande inclusieperiode liep tot 1 juli 2017 en binnen deze periode is het dus niet gelukt om het benodigde aantal patiënten te includeren. De oorzaken voor het achterblijven van de patiënteninclusie zijn:

- de vier maanden durende opstartfase van het onderzoek. Deze fase kon niet eerder gestart worden door het ontbreken van onderzoeksfinanciering.<sup>26</sup> Pas na het verstrekken van onderzoeksubsidie kon daadwerkelijk gestart worden met het trainen van de onderzoekers en vervolgens het includeren van patiënten;
- de wisselingen van hoofdonderzoekers in twee centra en reorganisatie in één centrum waardoor de uitvoerbaarheid van de studie tijdelijk verstoord werd;
- het achterlopen van het aantal (verwachte) verwijzingen uit de rest van het land;
- de toename in het aantal lumpectomieën in enkele centra waar voorheen een ablatie plaatsvond. Daardoor komen in deze centra minder vrouwen dan verwacht in aanmerking voor de BREAST studie;
- de afname in de vraag naar (silicone) prothesereconstructies (vergelijkende behandeling) door de negatieve berichten in de media zoals lekkage, siliconenmigratie, Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA)-syndroom en anaplastisch grootcellig lymfoom. Hierdoor willen minder vrouwen

<sup>24</sup> Waardoor onvoldoende financiering is voor de TIL behandeling in de behandelcentra in Basel, Lausanne en/of Manchester.

<sup>25</sup> In het onderzoek kan met AFT alleen cupmaat A tot en met C worden gereconstructueerd.

<sup>26</sup> ZonMw mag pas onderzoeksubsidie verstrekken op het moment dat het VT-traject van start gaat.



dan verwacht deelnemen aan het onderzoek.

Per 1 januari 2018 is een extra behandelcentrum (Amstelland) toegevoegd aan de studie waardoor het aantal inclusies naar verwachting zal aantrekken.

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

### 3.7.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Bij een recente review van de literatuur werden geen studies gevonden waarin de effectiviteit van AFT als methode voor een volledige borstreconstructie werd onderzocht ten opzichte van de standaardbehandeling. Vooralsnog is de BREAST-trial de enige studie in de wereld waarmee bepaald kan worden of AFT al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Verder heeft de onderzoeksgroep publicaties gevonden over de incidentie van het zogenaamde ASIA-syndroom en anaplastisch grootcellig lymfoom bij patiënten met siliconen borstimplantaten. Volgens de onderzoeksgroep worden de zorgen over een associatie in toenemende mate door patiënten en plastisch chirurgen gedeeld. Deze ontwikkelingen benadrukken het belang van de BREAST-trial, omdat de behoefte naar een reconstructie met eigen weefsel i.p.v. siliconen borstimplantaten steeds groter wordt.

### 3.7.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoeksgroep verzoekt de minister om dit VT-traject te verlengen met 2,5 jaar. Hoewel het aantal inclusies lager is dan verwacht, is deze in de afgelopen jaren stabiel en constant geweest (circa 4 patiënten per maand). Op vele manieren is getracht de inclusiesnelheid te verhogen, o.a. door een verbeterde doorstroom van patiënten binnen en buiten de ziekenhuizen, mede dankzij Borstkankervereniging Nederland. Hoewel meer patiënten per jaar interesse tonen voor AFT, blijft de randomisatie een belangrijk obstakel om aan de BREAST trial deel te nemen. De negatieve media-aandacht rondom borstprothesen draagt hier sterk aan bij; hierdoor wil een grote groep vrouwen alleen een borstreconstructie met lichaamseigen weefsel. AFT-patiënten die hebben deelgenomen aan het BREAST onderzoek zijn overwegend positief over het resultaat. Verder is er weinig uitval van patiënten en zijn er tot dusver geen (aan de behandeling gerelateerde) ernstige bijwerkingen gemeld. De huidige deelnemers aan het onderzoek lijken dan ook, zoals verwacht, slechts in beperkte mate aan risico's te worden blootgesteld.

### 3.7.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister*

De inclusie van patiënten in de BREAST trial loopt vanwege verschillende oorzaken achter op het geplande schema. Eén van de belangrijkste oorzaken voor de achterblijvende inclusiesnelheid is dat vrouwen wel behandeld willen worden met AFT, maar niet willen deelnemen aan een gerandomiseerde studie. Echter, zonder de resultaten van de BREAST trial, kan het Zorginstituut niet beoordelen of AFT als methode voor volledige borstreconstructie al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Aangezien het aantal inclusie in de afgelopen jaren stabiel is geweest (circa 4 patiënten per maand), wij niet verwachten dat de standaardbehandeling de aankomende paar jaar zal veranderen én met deze snelheid het VT-traject binnen 7 jaar<sup>27</sup> afgerond kan worden, adviseren wij u om dit VT-traject te verlengen tot 1 oktober 2022.

<sup>27</sup> De maximale termijn van een VT-traject.



### **3.8 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie**

Met ingang van 1 januari 2016 tot 1 januari 2020 is percutane transforaminale endoscopische discectomie (PTED) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom (LRS) bij lumbale hernia. LRS gaat gepaard met veel pijn, beperkt functioneren, lagere kwaliteit van leven en hoog werkverzuim. Vanwege de grote kans op spontaan herstel wordt over het algemeen gedurende 12 weken een conservatief beleid gevoerd alvorens een operatie wordt uitgevoerd. Hernia operaties worden jaarlijks bij circa 11.000 patiënten in Nederland uitgevoerd (meestal met open microdiscectomie).

#### *3.8.1 Voortgang hoofdonderzoek (PTED-studie) en nevenonderzoek*

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (PTED-studie) wordt de effectiviteit van PTED vergeleken met open microdiscectomie bij patiënten met LRS bij lumbale hernia. In 2016 en begin 2017 zijn drie chirurgen in de PTED techniek getraind en zij opereren nu zelfstandig. Op 31 december 2017 bedroeg het totaal aantal inclusies 401 van de benodigde 682 patiënten. Dit aantal loopt achter op de oorspronkelijke planning (n=682 patiënten op 1 februari 2018). In één ziekenhuis (het Park MC) loopt de inclusie goed en volgens schema. De oorzaken voor het achterblijven van de inclusie van patiënten in de overige centra zijn:

- in het Elisabeth-Tweesteden ziekenhuis duurde het doorlopen van de leercurve langer dan werd verwacht;
- de inclusie in Rijnstate is lager dan verwacht, omdat minder patiënten aan de inclusiecriteria voldoen dan aanvankelijk werd verwacht. Dit komt met name door de start van een concurrerend ziekenhuis in de omgeving van Arnhem;
- in het Alrijne ziekenhuis zijn de OK's enige tijd gesloten geweest vanwege een calamiteit waardoor gedurende deze periode geen operaties uitgevoerd konden worden.

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

#### *3.8.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

De onderzoekers hebben aangegeven dat in 2017 geen nieuwe resultaten van gerandomiseerde studies zijn verschenen over de (kosten)effectiviteit van PTED bij patiënten met lumbale hernia. In de vorige voortgangsrapportage staat een uitgebreid verslag over een eerder verschenen RCT waarin de effectiviteit van PTED is vergeleken met open microdiscectomie bij patiënten met LRS als gevolg van een lumbale hernia (Gibson et al., 2016). Deze kleine studie had echter meerdere tekortkomingen volgens de onderzoeksgroep (o.a. één chirurg die alle operaties uitvoerde en de zeer lange inclusieperiode) Vooralsnog is de PTED-studie de enige studie in de wereld waarmee het Zorginstituut kan bepalen of PTED al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

#### *3.8.3 Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoeksgroep wil graag vooropstellen dat zij inmiddels 401 patiënten gerekruteerd hebben en hiermee wereldwijd de grootste trial op het gebied van wervelkolom chirurgie hebben gerealiseerd. Hoewel het aantal inclusies achterloopt op schema, zijn zij niet ontevreden over wat zij tot nu toe bereikt hebben. De onderzoeksgroep verwacht de studie succesvol te kunnen afronden. De inclusie in Tilburg is namelijk bijna verdubbeld, in het Alrijne ziekenhuis trekt die aan en in het Park MC komt meer capaciteit om de inclusie te vergroten. Echter, om de benodigde 682 patiënten te includeren, heeft de onderzoeksgroep meer tijd nodig dan oorspronkelijk gepland. Bij deze dient de onderzoeksgroep daarom een verzoek in

voor verlenging van de inclusieperiode tot eind 2018. Gelet op het bovenstaande en met de berekende prognose voor de inclusie is de verwachting van de onderzoeksgroep dat de inclusie dan volledig is afgerond.

#### 3.8.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister*

De inclusie van patiënten in de PTED-studie loopt vanwege verschillende oorzaken achter op het geplande schema. Eén van de belangrijkste oorzaken voor de achterblijvende inclusiesnelheid is dat de leercurve<sup>28</sup> langer duurt dan verwacht. Dit terwijl patiënten wel graag behandeld willen worden met deze techniek. Zonder de resultaten van de PTED-studie kan het Zorginstituut niet beoordelen of PTED al dan niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Aangezien het aantal inclusies in de afgelopen jaren redelijk stabiel is geweest (circa 30 patiënten per maand), wij niet verwachten dat de standaardbehandeling de aankomende paar jaar zal veranderen én met deze snelheid het VT-traject binnen 7 jaar afgerond kan worden, adviseert het Zorginstituut u om dit VT-traject te verlengen tot 1 december 2020.

### 3.9 **Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie**

Met ingang van 1 januari 2016 tot 1 januari 2020 is occipitale zenuwstimulatie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Clusterhoofdpijn is een relatief zeldzame vorm van hoofdpijn die wordt gekarakteriseerd door zeer zware unilaterale hoofdpijn. De duur van een aanval ligt tussen de 15 en 180 minuten. Patiënten komen in aanmerking voor de behandeling indien zij onvoldoende reageren op de standaardbehandeling. In 2015 schatte de onderzoeksgroep dat jaarlijks circa 53 patiënten in aanmerking zouden komen voor de behandeling met occipitale zenuwstimulatie.

#### 3.9.1 *Voortgang hoofdonderzoek (ICON) en nevenonderzoek*

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (ICON) wordt de effectiviteit van de toevoeging van occipitale zenuwstimulatie aan de standaardbehandeling vergeleken met alleen de standaardbehandeling bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Op 31 december 2017 bedroeg het totaal aantal gerandomiseerde patiënten: 38 van de benodigde 38 patiënten.<sup>29</sup> Hiermee is – rekening houdend met de 87 patiënten die al voor start van het VT-traject in deze studie waren geïnccludeerd – het benodigde aantal patiënten (n=125) behaald. De verwachte datum dat de eindrapportage bij het Zorginstituut aangeleverd zal worden, is 31 juni 2019.

Het includeren van patiënten in het (niet-gerandomiseerde) nevenonderzoek is gestart op 1 januari 2018.

#### 3.9.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

In 2017 zijn twee artikelen verschenen over de effectiviteit van occipitale zenuwstimulatie bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. In de observationele (niet-vergelijkende) cohort studie van Miller et al. (2017) reduceerde bij 53% van de 51 patiënten de aanvalsfrequentie met >50% na een follow-up duur van gemiddeld 39 maanden. Verder nam bij responders het gebruik van triptanen af met 63%. In de open-label, prospectieve

<sup>28</sup> Leercurve = leertraject dat de nieuwe chirurgen krijgen om de PTED techniek goed onder de knie te krijgen. De verwachting was dat dit traject ongeveer 15 maanden in beslag zou nemen.

<sup>29</sup> Dit onderzoek betreft een voortzetting van een al lopend onderzoek. Voor de start van het VT-traject waren al 87 patiënten geïnccludeerd en behandeld. Daardoor hoefde tijdens het VT-traject maar 57 patiënten behandeld te worden. Recent is dit aantal naar beneden bijgesteld (n=38), omdat de drop-out rate veel lager bleek dan verwacht.

cohort studie van Miller et al. (2017) reduceerde bij 55% van de 55 patiënten de aanvalsfrequentie met >50%. Ondanks de veelbelovende resultaten van deze (relatief kleine) niet-vergelijkende studies, kan de onderzoeksgroep geen definitieve conclusie trekken over de effectiviteit van occipitale zenuwstimulatie.

### 3.9.3

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

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

## 3.10

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

Met ingang van 1 april 2016 tot 1 april 2018 is Fampyra® voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerosis (MS) met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7). MS is een op den duur invaliderende, neurologische aandoening met een sterk wisselend beloop. Een prominente manifestatie van MS zijn problemen bij het lopen.<sup>30</sup> Bij de symptomatische behandeling van loopproblemen bij MS krijgen de meeste patiënten fysiotherapie, oefentherapie en psychologische begeleiding. Fampyra® is het enige geneesmiddel dat is geregistreerd ter verbetering van het lopen bij MS. De onderzoeksgroep verwachtte dat in totaal 2.700 patiënten met MS in aanmerking zouden komen voor de behandeling gedurende de 2-jarige periode van voorwaardelijke toelating.

### 3.10.1

#### *Voortgang hoofdonderzoek (ENHANCE) en nevenonderzoek*

In het internationale, gerandomiseerde hoofdonderzoek (ENHANCE) wordt de effectiviteit van Fampyra® vergeleken met placebo bij volwassen patiënten met MS met een beperkt loopvermogen. Het benodigde aantal patiënten voor het hoofdonderzoek (n=590) was in 2016 bereikt en inmiddels hebben alle deelnemende patiënten (n=636) hun follow-up afgerond. In Nederland zijn 22 patiënten in drie deelnemende behandelcentra in ENHANCE ingesloten.

Ook het eerste nevenonderzoek (LIBERATE; n=5.000 patiënten) is voltooid. De verwachting in 2015 was dat ongeveer 600 Nederlandse patiënten aan dit onderzoek zouden deelnemen.<sup>31</sup> Het werkelijke aantal Nederlandse deelnemers is echter hoger dan verwacht; mede door de achterlopende instroom in andere landen. Zodra het oorspronkelijke aantal Nederlandse deelnemers (n=600) bereikt was, is het tweede nevenonderzoek (Het Fampyra Treatment Monitoring Program) gestart.<sup>32</sup> Begin 2017 werd duidelijk dat de inclusie in beide nevenonderzoeken sneller verliep dan verwacht, met een mogelijke budgetoverschrijding tot gevolg. Op

<sup>30</sup> Bij een EDSS van 4 kan de patiënt ten minste 500 meter lopen zonder hulp en gedurende 12 uur per dag actief zijn. Bij een EDSS van 7 kan de patiënt niet meer dan 5 meter zonder hulp lopen en zit de patiënt voor het grootste deel van de dag in een rolstoel.

<sup>31</sup> Deze aannames waren gebaseerd op de verwachte maximale capaciteit van de deelnemende Nederlandse centra (20 tot 25 deelnemende centra, 20 tot 30 patiënten per centrum) en de verwachte instroom in andere landen.

<sup>32</sup> Vanaf 1 januari 2018 is het alleen via TMP programma mogelijk te starten met de behandeling met Fampyra, omdat het nagestreefde aantal van 5.000 patiënten naar verwachting per 31 december 2017 bereikt zal zijn.

30 november 2017<sup>33</sup> bedroeg het totaal aantal geïncludeerde patiënten in het eerste en het tweede nevenonderzoek respectievelijk 1.479 en 1.417 patiënten. Hiervan waren er per die datum respectievelijk nog 888 en 897 actieve gebruikers.

In november 2016 heeft de fabrikant (Biogen) de resultaten van het ENHANCE onderzoek ingediend bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Op 23 maart 2017 heeft de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) een positieve opinie verleend en op 22 mei 2017 heeft het Europees Geneesmiddelenbureau voor het geneesmiddel de voorwaardelijke markttoelating omgezet in een onvoorwaardelijke markttoelating. Vervolgens heeft Biogen op 1 oktober 2017 een herbeoordelingsverzoek ingediend bij het Zorginstituut. Het Zorginstituut zal deze beoordeling voor 1 april 2018 afronden.<sup>34</sup>

### 3.10.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

De resultaten van het ENHANCE onderzoek zijn in het CHMP assessment report (2017) besproken. Een hoger percentage patiënten behandeld met Fampyra<sup>®</sup> (43,2% van 315 patiënten) versus placebo (33,6% van de 318 patiënten) liet een klinisch relevante gemiddelde verbetering ( $\geq 8$  punten) op de MSWS-12 zien (gecorrigeerde relatief risico = 1,38 [95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,06-1,70]; gecorrigeerd risicoverschil = 10,4% [95%BI: 3-17,8%]). Dit effect werd al na twee weken zichtbaar en hield 24 weken aan. Na het staken van de behandeling verslechterde de scores bij patiënten die 24 weken met Fampyra<sup>®</sup> behandeld waren, maar niet bij patiënten die met placebo behandeld waren. Verder werden er significante verschillen gevonden op secundaire uitkomstmaten (time up and go (TUG) test en MSIS-29 fysieke score).<sup>35</sup> Het effect op de andere secundaire uitkomstmaten (Berg Balance Scale (BBS) en ABILHAND test) was niet significant, maar er waren wel numerieke hogere getallen in het voordeel van Fampyra<sup>®</sup>.

### 3.10.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

In verband met de verwachte budgetoverschrijding zijn in 2017 nadere afspraken gemaakt tussen VWS en de fabrikant. Demissionair minister Schippers heeft hierover de Vaste Kamercommissie voor VWS per brief geïnformeerd op 7 juni 2017.<sup>36</sup> Verder is het knelpunt met de declaratiestromen tussen de nationale apotheek en enkele zorgverzekeraars nog niet opgelost. In de declaratiesystemen van deze zorgverzekeraars blijkt het namelijk niet mogelijk een andere prijs te declareren dan de apotheekinkoopprijs, waardoor de centrale apotheek een hoger bedrag krijgt uitgekeerd dan de gereduceerde prijs overeengekomen voor dit VT-traject. Dit teveel uitgekeerde bedrag staat bij de nationale apotheek in depot totdat met de betrokken zorgverzekeraars een oplossing is gevonden. Tot slot wordt vanaf medio januari 2018 bij herhaalrecepten niet meer voor drie maanden medicatie uitgeleverd door de centrale apotheek, maar alleen voldoende ter overbrugging tot het einde van de overeengekomen voorwaardelijke toelatingsperiode op 1 april 2018.

### 3.10.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

De onderzoeken zijn voorspoedig verlopen en op basis van de resultaten van de ENHANCE studie heeft de EMA de voorwaardelijke markttoelating omgezet naar een

<sup>33</sup> De datum dat de vergoedingsaanvraag is ingediend bij het Zorginstituut.

<sup>34</sup> De beoordeling van Fampyra<sup>®</sup> is afgerond op 1 maart 2018

(<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/03/01/gvs-advies-herbeoordeling-fampridine-fampyra-bij-ms>)

<sup>35</sup> Voor meer informatie zie CHMP assessment report. Beschikbaar via:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002097/WC500228860.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002097/WC500228860.pdf)

<sup>36</sup> Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Tweede Kamer, vergaderjaar 2016–2017, 29 477, nr. 429.

onvoorwaardelijke markttoelating. Biogen heeft de resultaten van de hoofdonderzoek<sup>37</sup> en de tussentijdse resultaten van beide nevenonderzoeken op 30 september 2017 bij het Zorginstituut ingediend. Het Zorginstituut zal voor 1 april 2018 een GVS-advies publiceren waarin staat of de vergoeding van Fampyra® uit het basispakket wel/niet gecontinueerd kan worden.

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

Met ingang van 1 april 2016 tot 1 augustus 2021 is de behandeling met dendritische cel vaccinaties voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van melanoom stadium IIIB en IIIC na een complete resectie. Ondanks dat de huidige behandeling<sup>38</sup> in opzet curatief is, is de kans groot (~50%) dat de kanker terugkomt met metastasen op afstand. Op dit moment is er geen (niet-experimentele) vervolgbehandeling beschikbaar, maar de verwachting is dat in het vierde kwartaal van 2018 nivolumab door de EMA geregistreerd zal worden voor deze indicatie. In Nederland worden per jaar 300 tot 350 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met een melanoom stadium IIIB en IIIC.

#### *3.11.1 Voortgang hoofdonderzoek (MIND-DC) en nevenonderzoek*

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (MIND-DC) wordt de effectiviteit van dendritische cel vaccinaties vergeleken met placebo bij patiënten met stadium IIIB en stadium IIIC melanoom na complete resectie. Op 31 december 2017 bedroeg het totaal aantal inclusies 65 van de benodigde 210 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (~125 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht voor 1 oktober 2018 de overige patiënten te kunnen includeren, omdat:

- in 2018 meer centra aan de studie deelnemen.<sup>39</sup> Waarschijnlijk kan begin 2018 het NKI-AvL in Amsterdam starten met het includeren van patiënten en later het VUmc in Amsterdam;
- de onderzoeksgroep de afgelopen periode de studie opnieuw onder de aandacht van behandelaren (o.a. verwijzers) heeft gebracht door het geven van presentaties en het verstrekken van zakkaartjes met studiegegevens. Daarbij zijn er recent publicaties in de media (NRC Next en Oncologie up to date) geweest over de studie.

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

#### *3.11.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Recent zijn de resultaten van een studie naar adjuvante behandeling met nivolumab gepubliceerd (Weber, NEJM 2017). Deze studie toonde dat nivolumab een verbetering geeft van de recidiefrije overleving bij stadium IIIB/IIIC/IV melanoom patiënten en minder toxiciteit ten opzichte van ipilimumab. Of met deze behandeling ook een verbetering van de overleving bereikt wordt, is nog niet bekend. Deze resultaten worden in de tweede helft van 2018 verwacht. Daarnaast worden de data van pembrolizumab in de tweede helft van 2018 verwacht. De verwachting is dat deze gegevens leiden tot de goedkeuring van adjuvante behandeling van stadium III melanoom patiënten met anti-PD1 antilichamen (o.a. nivolumab en pembrolizumab).

<sup>37</sup> In de ENHANCE studie is het verschil in het percentage responders op de 'Multiple Sclerosis Walking Scale' in de Fampyra®-arm t.o.v. de placebo-arm lager dan verwacht (10,4% i.p.v. 14,5%).

<sup>38</sup> De huidige behandeling is resectie.

<sup>39</sup> In 2017 namen alleen het Radboud MC en Isala Klinieken (vanaf november 2017) deel aan de MIND-DC studie.

**3.11.3** *Commentaar van de onderzoeksgroep*

Naar aanleiding van een recent gepubliceerde studie (Faries, NEJM 2017) heeft de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO) besloten de standaardbehandeling voor stadium III melanoom patiënten aan te passen. In de gerandomiseerde studie van Faries et al. werd namelijk aangetoond dat het uitvoeren van een radiale klierdissectie na een positieve schildwachtklierprocedure geen verbetering geeft van de overleving bij patiënten met een positieve schildwachtklierprocedure (micrometastasen). Hierdoor wordt nu aanbevolen om af te zien van een radicale klierdissectie bij patiënten met een positieve schildwachtklierprocedure (micrometastasen). Door deze verandering van de chirurgische standaardbehandeling konden stadium IIIB (en IIIC) patiënten die middels een schildwachtklierprocedure zijn gestadieerd niet meer geïnccludeerd worden in de MIND-DC studie (één van de inclusiecriteria was namelijk dat de patiënt een radicale klierdissectie had ondergaan) tenzij de patiënt, enkel en alleen voor studiedeelname, alsnog een radicale klierdissectie onderging. De onderzoeksgroep heeft vervolgens een protocolwijziging bij de METC ingediend waarin het inclusie criterium van een radicale klierdissectie kwam te vervallen voor patiënten met micrometastasen. Deze protocolwijziging is door de METC goedgekeurd.

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

De inclusie is op gang gekomen, maar loopt om een aantal redenen achter op de planning. Mogelijk dat in het aankomende jaar de achterstand in het aantal inclusies nog ingehaald kan worden, mede door een toename in het aantal deelnemende centra en de wijziging in de inclusiecriteria voor patiënten met micrometastasen. Zodra nivolumab of pembrolizumab de standaardbehandeling in Nederland wordt voor deze patiëntengroep is het echter niet meer medisch verantwoord voor patiënten om aan dit placebo-gecontroleerde onderzoek deel te nemen. Indien op dat moment onvoldoende patiënten in de studies zijn geïnccludeerd, dan zullen wij de minister adviseren om dit VT-traject vroegtijdig te beëindigen. Maar vooralsnog wachten wij de verdere ontwikkelingen af. In 2018 zullen wij elke 3 maanden het aantal inclusies nauwlettend blijven volgen.

### **3.12 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage**

Met ingang van 1 oktober 2016 tot 1 juli 2021 is sacrale neuromodulatie (SNS) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage. Voor kinderen en volwassenen met ernstige therapieresistente functionele obstipatie is een zeer ingrijpende operatie op dit moment de enige behandeloptie. SNS is een alternatieve behandeling en zou in de stepped care behandeling vóór chirurgie aan de orde zijn. In 2016 schatte de onderzoeksgroep in dat elk jaar circa 25 patiënten met functionele obstipatie therapieresistent worden en in aanmerking komen voor de behandeling.

**3.12.1** *Voortgang hoofdonderzoek (NO.2-trial) en nevenonderzoek*

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek wordt de effectiviteit van SNS toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling vergeleken met alleen de gebruikelijke behandeling bij patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage. Op 31 december 2017 bedroeg het totaal aantal inclusies 24<sup>40</sup> van de benodigde 64 patiënten. Dit aantal loopt iets achter op de planning (26 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht binnen de resterende 17 maanden van de inclusieperiode de overige patiënten te kunnen includeren.

<sup>40</sup> De eerste patiënt werd op 21 februari 2017 geïnccludeerd in de studie.



Het includeren van patiënten in het (niet-gerandomiseerde) nevenonderzoek is gestart op 30 november 2017. Het totaal aantal geïncludeerde patiënten in het nevenonderzoek bedroeg 2 op 31 december 2017.

### 3.12.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

In 2017 zijn vier artikelen gepubliceerd over dit onderwerp. In een Nederlandse niet-vergelijkende studie (Janssen et al., 2017) waren de lange termijn effecten van SNS voor functionele obstipatie vergelijkbaar tussen kinderen (48,9%) en volwassenen (44,4%). In een andere niet-vergelijkende lange termijn studie (Maeda et al., 2017) gaf SNS geen significante verbetering na 60 maanden vergeleken met baseline (n=10 patiënten). Verder liet een Nederlandse modelmatige studie (van der Wilt et al., 2017) een kosteneffectiviteitsratio van €12.328 per QALY zien waarbij SNS was vergeleken met conservatieve behandeling in kinderen en adolescenten met therapieresistente obstipatie. SNS lijkt dus een potentieel kosteneffectieve optie in deze patiëntengroep. Tot slot werd in het systematische review van Pilkington et al. (2017) geconcludeerd dat het bewijs voor SNS afkomstig is van studies van een lage kwaliteit. Door de lage kwaliteit van de studies én het niet specifiek includeren van patiënten met een vertraagde darmassage kunnen de resultaten van de studies niet geëxtrapoleerd worden naar patiënten in het VT-onderzoek.

### 3.12.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

Het aantal geïncludeerde patiënten in het gerandomiseerde hoofdonderzoek loopt iets achter op de planning (24 van de geplande 26 patiënten zijn geïncludeerd). Als gevolg hiervan zijn er ook in het nevenonderzoek minder patiënten geïncludeerd dan verwacht.

### 3.12.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

De inclusie is op gang gekomen, maar loopt iets achter op de planning. Waarschijnlijk zal in het aankomende jaar de achterstand in het aantal inclusies nog ingehaald kan worden. Daarom is er op dit moment nog geen reden voor ongerustheid en wachten wij de verdere ontwikkelingen af.

## 3.13 **Geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker**

Met ingang van 1 januari 2017 tot 1 januari 2023 is geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie voorwaardelijke toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like stadium III borstkanker. BRCA1-like borstkanker is een zeer agressieve vorm van borstkanker die vooral voorkomt bij relatief jonge vrouwen. De onderzoeksgroep verwachtte in 2016 dat jaarlijks circa 90 tot 120 patiënten in aanmerking zouden komen voor deze behandeling.

### 3.13.1 *Voortgang hoofdonderzoek (SUBITO) en nevenonderzoek*

In het internationaal<sup>41</sup>, gerandomiseerd onderzoek (SUBITO) wordt de effectiviteit van geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie vergeleken met die van de standaardbehandeling<sup>42</sup> bij volwassen patiënten (18-65 jaar) met BRCA1-like stadium III borstkanker. Op 31 december 2017 bedroeg het aantal inclusies 14 van de benodigde 174 patiënten. Dit

<sup>41</sup> Aan het onderzoek nemen Nederlandse, Franse en Duitse behandelcentra deel.

<sup>42</sup> Aan de standaardbehandeling (doxorubicine + cyclofosfamide + carboplatine + paclitaxel) is olaparib toegevoegd. Er bestaat namelijk een redelijke kans (op basis van de huidige gegevens) dat gedurende het VT-traject de standaardbehandeling wijzigt in: huidige gebruikelijke behandeling + olaparib.

aantal loopt achter op de planning (~28 patiënten). In Nederland zijn 14 van de benodigde 87 patiënten geïncludeerd. Ook dit aantal loopt achter op de planning (26 patiënten). Dit wordt mede veroorzaakt doordat de prijsonderhandelingen met de zorgverzekeraars moeizaam verloopt. De onderzoeksgroep verwacht binnen de resterende 24 maanden de overige patiënten te kunnen includeren mits de inclusie vanuit het buitenland snel op gang komt.

### 3.13.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Er zijn geen nieuwe ontwikkelingen ten aanzien van de effectiviteit van geïntensifieerde, alkyliserende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie. Ten aanzien van het toevoegen van olaparib aan de controle arm zijn in 2017 de eerste uitkomsten van de OLYMPIAD trial gepresenteerd. (Robson et al., NEJM 2017). Het betreft hier behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom met olaparib versus keus van de behandelaar bij BRCA-mutatie dragers. In de studie werd een significant verschil gezien van 2,8 maanden in mediane progressievrije overleving (primaire uitkomstmaat) in het voordeel van de olaparib-arm. In één van de secundaire eindpunten, overleving, werd geen verschil gezien. Er werd geen verschil gevonden tussen patiënten die wel of niet met carboplatine waren voorbehandeld. Registratie van olaparib in deze setting is aangevraagd. Voor de SUBITO studie hebben deze ontwikkelingen geen gevolg. De resultaten van de OLYMPIA (adjuvante setting) moeten immers nog beschikbaar komen.

### 3.13.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

Een oorzaak voor de trage inclusiesnelheid is de vertraagde opstart van de studie in het buitenland (Frankrijk en Duitsland). In Frankrijk zal de studie in het eerste kwartaal van 2018 aan de centrale autoriteiten voorgelegd worden. Zodra zij toestemming geven, zal de SUBITO studie in twee Franse behandelcentra van start kunnen gaan. Waarschijnlijk wil een centrum in Tours ook bij de studie aansluiten. In Duitsland bleek de KWF vergoeding voor de interventie (€22.000) niet dekkend. Derhalve kan Duitsland niet deelnemen. Gezamenlijk (de onderzoeksgroep, het Zorginstituut en KWF) is gezocht naar een oplossing. KWF heeft officieus het voorstel goedgekeurd om de inclusie van de Duitse patiënten te laten vervallen en het vrijgekomen budget in te zetten voor de behandeling van 20 extra Nederlandse patiënten. KWF heeft tevens de vergoeding voor deze Nederlandse patiënten opgehoogd naar 45.000,- euro per patiënt. Deze oplossing vraagt wel medewerking van VWS en het Zorginstituut om het VT-traject met 1 jaar te verlengen.

### 3.13.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

De inclusie voor het onderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating van geïntensifieerde, alkyliserende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie is op gang gekomen, maar verloopt vanwege een aantal oorzaken nog niet optimaal. De belangrijkste oorzaak hiervoor is dat de buitenlandse centra nog niet gestart zijn vanwege personeelstekorten (Frankrijk) en ontoereikend budget (Duitsland). Verder verlopen de prijsonderhandelingen met de zorgverzekeraars moeizaam waardoor nog niet alle Nederlandse centra gestart zijn. In 2018 zullen wij het aantal inclusies nauwlettend blijven volgen. Dit mede omdat een toename in de inclusiesnelheid noodzakelijk is voordat wij de minister kunnen adviseren over wel/niet verlenging van dit VT-traject.

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

Met ingang van 1 oktober 2017 tot 1 oktober 2022 is de combinatiebehandeling van



cytoreductieve chirurgie, gastrectomie en HIPEC voorwaardelijke toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met zowel maagkanker als synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. Bij onbehandelde patiënten met een peritoneaal gemetastaseerd maagcarcinoom is de mediane overleving 3-4 maanden en lijkt de winst van palliatieve systemische chemotherapie (gebruikelijke behandeling) beperkt. Of combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie, gastrectomie en HIPEC een overlevingsvoordeel biedt voor deze patiënten is onbekend. De onderzoeksgroep verwachtte in 2016 dat jaarlijks circa 80 patiënten in aanmerking zouden komen voor deze behandeling.

#### 3.14.1 *Voortgang hoofdonderzoek (PERISCOPE II) en nevenonderzoek*

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (PERISCOPE II) wordt de combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en HIPEC vergeleken met de huidige standaardbehandeling (cytoreductieve chirurgie) bij patiënten met maagkanker en synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. Op 31 december 2017 bedroeg het aantal inclusies 4 van de benodigde 106 patiënten. Dit aantal ligt iets onder het benodigde aantal patiënten per kwartaal (circa 8 patiënten). De eerste HIPEC procedure in PERISCOPE II studieverband is medio december 2017 uitgevoerd. Vooralsnog is het NKI-AvL het enige deelnemende centrum. Naar verwachting zullen in de eerste maanden van 2018 de andere centra volgen. De onderzoeksgroep verwacht binnen de resterende 33 maanden de overige patiënten te kunnen includeren.

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

#### 3.14.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

In een recent gepubliceerd reviewartikel (32 geïncludeerde onderzoeken) was er een toename van de mediane overleving van 7 naar 11 maanden bij patiënten met maagkanker en peritinitis carcinomatosa behandeld met HIPEC (Desiderio J, et al; Eur J Cancer. 2017; 79: 1-14). De literatuur die in dit review wordt gebruikt, omvat vrijwel uitsluitend Aziatische studies, dan wel zeer kleine case series. Grote RCT's in de westerse landen ontbreken vooralsnog. Volgens de onderzoeksgroep is het wachten op de uitkomsten van studies zoals de PERISCOPE II studie, de Franse GASTRICHIP studie en/of de Duitse GASTRIPEC studie voordat definitieve conclusies getrokken kunnen worden over de effectiviteit van de behandeling.

#### 3.14.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De voortgang van de PERISCOPE II studie staat of valt met de bereidheid van medisch specialisten in het land om geschikte patiënten te verwijzen naar één van de deelnemende centra. Daar wordt door het onderzoeksteam veel aandacht aan besteed. Parallele onderzoeksinitiatieven die de inclusie van de PERISCOPE II studie kunnen beïnvloeden worden door de beroepsgroep afgewezen. Verder is de mogelijkheid voor patiënten om in België een HIPEC behandeling (die niet vergoed wordt) te ondergaan een potentieel gevaar voor het succes van de PERISCOPE II studie en dus het VT-traject.

#### 3.14.4 *Conclusie m.b.t de voortgang*

De voorwaardelijke toelating van HIPEC is op 1 oktober 2017 gestart. De inclusie is eveneens per 1 oktober gestart in het NKI-AvL, maar loopt iets achter op de planning. De verwachting is dat in de eerste helft van 2018 meer centra gaan deelnemen aan het onderzoek. Op dit moment is er geen reden tot ongerustheid, want het onderzoek loopt nog niet zo lang en de onderzoeksgroep verwacht op tijd alle patiënten in het hoofdonderzoek te kunnen includeren.

## 4 Kostenbeslag VT-trajecten 2017

VWS heeft voor de financiering van de VT-trajecten middelen gereserveerd in het budgettair kader zorg (BKZ)<sup>10</sup>. In de onderstaande tabel geven wij op verzoek van VWS een overzicht van de kosten in 2017 van de VT-trajecten die toen gaande waren. Het betreft de kosten op basis van de geschatte kostprijzen en aantallen patiënten.

| VT-trajecten  | Kosten van de behandeling in 2017  |
|---|--|
| Transluminale endoscopische step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose  | <b>€37.500</b><br>hoofdonderzoek: €0<br>nevenonderzoek: €37.500                |
| Autologe stamceltransplantatie bij ernstige therapierefractaire morbus Crohn  | <b>€93.384</b><br>hoofdonderzoek: €0<br>nevenonderzoek: €93.384                |
| Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij coloncarcinoom   | <b>€30.585</b><br>hoofdonderzoek: €30.585                                      |
| Behandeling met belimumab van volwassen patiënten met actieve SLE   | <b>€381.800</b><br>hoofdonderzoek: €381.800<br>nevenonderzoek: €0              |
| Tumorinfiltrerende lymfocyten bij uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV   | <b>€372.000</b><br>hoofdonderzoek: €372.000<br>nevenonderzoek: €0              |
| Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie   | <b>€390.529</b><br>hoofdonderzoek: €390.529                                    |
| Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie                               | <b>€123.606<sup>43</sup></b><br>hoofdonderzoek: €123.606<br>nevenonderzoek: €0 |
| Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie   | <b>€873.000</b><br>hoofdonderzoek: €873.000<br>nevenonderzoek: €0              |
| Behandeling met Fampyra <sup>®</sup> bij volwassen patiënten met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale | <b>€3.348.415</b><br>hoofdonderzoek: €0<br>nevenonderzoeken: €3.348.415        |
| Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie   | <b>€1.081.000</b><br>hoofdonderzoek: €1.081.000<br>nevenonderzoek: €0          |
| Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage  | <b>€232.800</b><br>hoofdonderzoek: €216.800<br>nevenonderzoek: €16.000         |
| Geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten   | <b>€343.000<sup>44</sup></b><br>hoofdonderzoek: €343.000                       |

<sup>43</sup> Deze kosten zijn gebaseerd op het verschil in kosten tussen de behandeling met PTED en de behandeling met open microdiscectomie, oftewel de meerkosten van PTED.

<sup>44</sup> Indien rekening wordt gehouden met mogelijk besparingen omdat de standaardbehandeling niet gegeven hoeft te worden, dan zijn de meerkosten €238.000.

|   |   |
|---|---|
| 18 tot en 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker   | nevenonderzoek: €0                        |
| Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht | <b>€35.000</b><br>hoofdonderzoek: €35.000 |

## 5 Herinrichting voorwaardelijke toelating

Demissionair-minister Schippers van VWS streefde met het instrument VT twee doelen na, namelijk: 1) snelle toegang voor verzekerden tot veelbelovende ontwikkelingen en 2) binnen afzienbare tijd duidelijkheid over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de betreffende interventies. Dit wordt gerealiseerd door de veelbelovende behandeling tijdelijk als te verzekeren prestatie aan het basispakket toe te voegen, maar wel met de restrictie dat de verzekerde de zorg alleen vergoed krijgt uit het basispakket als de verzekerde deelneemt aan onderzoek.

In het verleden hebben wij geconstateerd dat toelating tot het verzekerde pakket op gespannen voet staat met de vereiste van het doen van goed onderzoek en hebben wij een overzicht gegeven van de knel- en aandachtspunten die in de afgelopen jaren in de uitvoering van de VT-trajecten aan het licht zijn gekomen.<sup>45</sup> Dit jaar zijn geen nieuwe uitvoeringsproblemen geconstateerd.

In 2016 heeft er bij VWS een gespreksronde plaatsgevonden met relevante partijen. De uitkomst van de gespreksronde was dat de oorspronkelijke doelstelling van VWS, namelijk om veelbelovende – maar nog niet bewezen effectieve – zorg breed toegankelijk te maken, lastig te verenigen is met het uitvoeren van de onderzoek naar pakketwaardigheid.<sup>46</sup> Daarnaast kwamen de volgende knelpunten naar voren:

- focus op het verzamelen van het laatste stukje bewijsmateriaal werkt remmend voor snellere instroom interventies;
- huidige vormgeving veroorzaakt complexe en bureaucratische procedure;
- risico's voor de patiënt.

De eindconclusie is dat de huidige regeling onvoldoende heeft gebracht wat VWS en andere partijen er mee wilden bereiken. Daarom heeft demissionair-minister Schippers aangekondigd dat het instrument voorwaardelijke toelating vervangen zal worden door een subsidieregeling gericht op onderzoek naar nieuwe, veelbelovende en mogelijk pakketwaardige interventies. Het doel hiervan is dat potentieel veelbelovende interventies voor de patiënt op veilige wijze én sneller dan voorheen in het basispakket kunnen stromen. De volgende elementen ten opzichte van het huidige VT-instrument zouden volgens VWS in de nieuwe regelingen opgenomen moeten worden:

- verbreding van de onderzoeksstadia;
- loslaten van de eis dat de interventie breed toegankelijk moet zijn;
- verlaging van toegangsdrempels voor financiering.

Op dit moment is VWS, in samenwerking met het Zorginstituut en ZonMw, de nieuwe regeling verder aan het uitwerken. Het Zorginstituut verwacht dat de subsidieregeling op zijn vroegst zal starten begin 2019 en dit zou betekenen dat in 2020 het eerste onderzoek gefinancierd zou kunnen worden. Op dit moment zijn de ontwikkelingen nog niet ver genoeg om hier nog meer over te kunnen berichten.

<sup>45</sup> Zie voorwaardelijke toelating tot het basispakket (voortgangsrapportage 2015, 2016 en 2017). Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/Verzekerde+zorg/v/voorwaardelijke-toegelaten-zorg>.

<sup>46</sup> Zie de brief van de minister van VWS aan Tweede Kamer van 21 februari 2017. Te downloaden van <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2017/02/21/kamerbrief-over-herinrichting-van-de-regeling-voor-voorwaardelijke-pakkettoelating>



## 6 Reacties van partijen

### 6.1 Reacties van partijen

Het rapport is in conceptvorm voorgelegd aan de volgende partijen:

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

De volgens partijen hebben gereageerd op het conceptrapport: Nefarma, Nefemed en FMS. Wij zijn hen erkentelijk voor hun reactie.

Hieronder volgt per organisatie een weergave van aanvullende opmerkingen. De ontvangen reacties zijn in bijlage 2 van dit rapport opgenomen.

#### 6.1.1 *Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen en Nefemed*

Beide partijen hebben geen inhoudelijke opmerkingen op deze voortgangsrapportage. Beide partijen geven verder aan dat zij graag het voorstel voor de herinrichting van het instrument voorwaardelijke toelating willen zien om daar vervolgens een reactie op te kunnen geven.

#### 6.1.2 *FMS*

FMS heeft twee algemene opmerkingen n.a.v. deze voortgangsrapportage. Ten eerste dat de belemmerende factoren en bevorderende factoren voor de inclusiesnelheid niet worden uitgediept, terwijl deze factoren wel relevant zijn voor de uitwerking van de subsidieregeling. Ten tweede dat de FMS de constatering onderschrijft dat het huidige instrument voorwaardelijke toelating onvoldoende heeft gebracht wat VWS en ander partijen er mee wilden bereiken. Verder is de FMS blij met de ontwikkelingen m.b.t. herinrichting van het instrument voorwaardelijke toelating en willen zijn hierbij graag betrokken blijven.

*Reactie Zorginstituut: Wij zijn het met de FMS eens dat de factoren die de inclusiesnelheid beïnvloeden zeer relevant zijn voor de uitwerking van de subsidieregeling. Bij het huidige instrument hebben wij gemerkt dat de volgende factoren de inclusiesnelheid kunnen bevorderen: de koppeling van de vergoeding van de voorwaardelijke toegelaten zorg aan deelname aan het onderzoek, goede samenwerking tussen betrokken (convenants)partijen bij het onderzoek, de aanwezigheid van een al bestaand onderzoeksnetwerk/consortia (zoals bij de endoscopische step-up benadering) en de ervaring/gedrevenheid van de onderzoeksgroep. Daarnaast kunnen belemmerende factoren zijn: de perceptie van patiënten over de vergelijkende en/of nieuwe behandeling, een beperkt aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling, het beschikbaar komen van negatieve behandelresultaten van een andere studie (zoals bij renale denervatie<sup>47</sup>) en de (relatief) snelle ontwikkelingen bij bepaalde aandoeningsgebieden (bv. oncologie). Daarnaast dient bij internationale studies de financiering van de zorg in de buitenlandse centra goed geregeld zijn zodat niet bij het begin van het onderzoek al een achterstand ontstaat m.b.t. het aantal inclusies.*

<sup>47</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2016/12/05/renale-denervatie-bij-therapieresistente-essentiële-hypertensie>



## 7 Vaststelling rapport

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het rapport op 19 maart 2018 vastgesteld en uitgebracht aan de minister voor Medische Zorg.

### **Zorginstituut Nederland**

*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*

Tiana van Grinsven





## 8 Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-traject

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

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Website                               | <a href="http://www.colopec.nl/COLOPEC/COLOPEC_trial.html">http://www.colopec.nl/COLOPEC/COLOPEC_trial.html</a>  |
| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |  |
| Hoofdonderzoek                        | In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (COLOPEC) wordt de effectiviteit van adjuvante HIPEC gevolgd door standaard adjuvante systemische chemotherapie vergeleken met alleen systemische chemotherapie bij patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan van een relatief grote tumor (T4 stadium) of een (naar de buikholte) geperforeerde tumor. In totaal zullen circa 200 <sup>48</sup> patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 88 behandeld zullen worden met adjuvante HIPEC gevolgd door standaard adjuvante systemische chemotherapie. De periode voor inclusie van de patiënten duurt 24 maanden, follow-up 18 maanden en de analyses 6 maanden. |
| Primaire uitkomstmaat                 | Het primaire eindpunt van de studie is het 18 maanden peritoneaal recidief-vrije interval <sup>49</sup> .  |
| Secundaire uitkomstmaten              | O.a. incidentie peritoneale carcinomatosa, ziektevrije overleving, overleving, veiligheid, kwaliteit van leven, budget impact en kosteneffectiviteit.  |
| Hypothese                             | De hypothese is dat het toevoegen van adjuvante HIPEC aan de standaardbehandeling bij patiënten met een T4 of geperforeerd coloncarcinoom, het risico op een peritoneaal recidief zal reduceren van 25% naar 10%. Daarnaast is de verwachting dat dit effect zichtbaar zal worden in de 5-jaars overleving, hetgeen lange-termijn follow-up zal uitwijzen.   |
| Nevenonderzoek                        | Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.  |
| <b>3 Voortgang</b>                    |  |
| Aantal geïncludeerde patiënten        | Hoofdonderzoek: 204 (waarvan 7 in 2017).   |

<sup>48</sup> De aanvankelijke groepsgrootte van 176 patiënten is uitgebreid doordat circa 10% van de patiënten in de HIPEC-studiearm al bij exploratie peritoneaal metastasen had en daardoor geen adjuvante HIPEC onderging. De onderzoeksgroep gaat nu door met includeren totdat er 88 adjuvante HIPEC's zijn uitgevoerd. De verwachting is dat hiervoor circa 200 patiënten in het onderzoek geïncludeerd moeten worden.

<sup>49</sup> Indien na 18 maanden CT scan en CEA waarde niet afwijkend zijn, wordt aanvullend een ('second look') laparoscopie uitgevoerd.

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Titel</b>                   | <b>Behandeling met belimumab (Benlysta®) bij volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit en een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling</b>  |
| <b>1 Achtergrondinformatie</b> |   |
| Aandoening                     | <p>Systemische lupus erythematosus (SLE) is een ongeneeslijke auto-immuunziekte waarbij het lichaam antistoffen aanmaakt die zijn gericht tegen de eigen lichaamscellen (auto-antistoffen). B-lymfocyten spelen hierbij een belangrijke rol. Vrijwel ieder orgaan kan bij de ziekte betrokken zijn. Hierdoor lopen de ziekteverschijnselen bij SLE sterk uiteen. Tot de meest voorkomende klachten behoren gewrichtsklachten, huidafwijkingen, spierpijn en algemene vermoeidheid. Verder heeft ongeveer 67% van de patiënten met SLE last van neuropsychiatrische symptomen (o.a. stemmingswisselingen, angst en/of psychose). Bij ongeveer 50-67% van de patiënten is het renale systeem betrokken en dit kan bv. resulteren in nierfalen. Het verloop van de ziekte verschilt van patiënt tot patiënt. Meestal wisselen actieve periodes (opvlammingen) zich af met rustige periodes. Maar het kan ook voorkomen dat de ziekte volledig rustig blijft na een zeer actieve start. De gebruikelijke behandeling van SLE omvat als basis antimalariamiddelen; soms in combinatie met NSAID's en/of corticosteroiden. Voor de meer ernstige vormen van SLE worden immunosuppressieve middelen toegepast. Een klein deel van de patiënten reageert onvoldoende op de gebruikelijke behandeling en houdt (invaliderende) ziekteactiviteit. In 2015 schatte de beroepsgroep in dat circa 10 tot 40 patiënten per jaar in aanmerking komt voor behandeling met belimumab, omdat er bij hen sprake is van een actieve auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit en met een geschiedenis van behandelfalen op de gebruikelijke behandeling.</p> |
| Te onderzoeken interventie     | <p>Het in de SmPC aanbevolen intraveneuze toedieningsregime is 10 mg/kg Benlysta op dag 0, 14 en 28, gevolgd door toediening met 4-wekelijkse intervallen. De toestand van de patiënt moet voortdurend beoordeeld worden. Als er na 6 maanden behandeling geen verbetering in de controle van de aandoening optreedt, moet het discontinueren van de behandeling met belimumab overwogen worden. Belimumab zou mogelijk een klinisch relevante verlaging van de ziekteactiviteit kunnen geven. In een posthoc-analyse van 2 fase III RCTs (BLISS-52 en BLISS-76) was bij patiënten met een laag complement en een positief anti-ds-DNA het percentage patiënten dat goed reageerde op de behandeling (zoals gemeten met de SLE Responder Index [SRI]<sup>50</sup>) 51,5% bij de met belimumab behandelde patiënten en 31,7% bij de met placebo behandelde patiënten na 52 weken. Van deze patiënten groep had 64,5% een (zeer) hoge mate van ziekteactiviteit voor de start van het onderzoek (SELENA-SLEDAI-score <math>\geq</math> 10). De meest frequent gemelde bijwerkingen waren misselijkheid, diarree en koorts. Bij zowel de met belimumab als de met placebo behandelde patiënten stopte 7% met de behandeling als gevolg van bijwerkingen.</p>   |
| Start tot einde VT             | 1 juli 2015 tot 1 juli 2019.  |

<sup>50</sup> Een methode waarmee de ziekteactiviteit gemeten kan worden

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Deelnemende centra                    | VUmc (Amsterdam), AMC (Amsterdam), UMCU (Utrecht), UMCG (Groningen), Ziekenhuisgroep Twente (Almelo), Medisch Spectrum Twente (Enschede), Martini Ziekenhuis (Groningen), LUMC (Leiden), Erasmus MC (Rotterdam), UMC St Radboud (Nijmegen), UMCM (Maastricht), Maaststad ziekenhuis (Rotterdam).  |
| Website                               | www.dairegistry.nl  |
| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |   |
| Hoofdonderzoek                        | Tijdens de voorwaardelijke toelating wordt in Nederland een observationeel prospectief cohortonderzoek (DAIRE register <sup>51</sup> ) uitgevoerd. In totaal zullen 84 patiënten in het niet-vergelijkende cohortonderzoek geïnccludeerd worden. Wanneer een patiënt na 26 weken niet kwalificeert als responder op basis van de SRI kan de behandeling worden gestaakt, dit naar oordeel van de behandelende arts. De onderzoeksgroep schatte in 2015 in dat in totaal 43 patiënten zullen responderen op de behandeling en 41 niet. <sup>52</sup> In de analyses zullen het behandel-effect bij de met belimumab behandelde Nederlandse patiënten worden vergeleken met die van SLE patiënten die behandeld werden met placebo in de BLISS-52 en BLISS-76 trials. De periode voor inclusie van de patiënten duurt 30 maanden, follow-up 6 maanden en de analyses 6 maanden. |
| Primaire uitkomstmaat                 | Het primaire eindpunt van de studie is het percentage responders (zoals gemeten met de SRI) na 26 weken follow-up.  |
| Secundaire uitkomstmaten              | O.a. SRI na 52 en 76 weken, de individuele componenten van de SRI (SELENA-SLEDAI, PGA, BILAG A en B), kwaliteit van leven, bijwerkingen, reden voor staken van de behandeling, verandering van corticosteroïd gebruik, budgetimpact en kosteneffectiviteit.   |
| Hypothese                             | De hypothese is dat 26 weken na de start van de behandeling met belimumab het percentage responders 51,5% is en het verschil in het aantal responders ten minste 19,8% is t.o.v. van de placebo behandelde patiënten.   |
| Nevenonderzoek                        | Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm in het hoofdonderzoek. Dit onderzoek zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit of de follow-up van de laatste geïnccludeerde patiënt in het hoofdonderzoek start.   |
| <b>3 Voortgang</b>                    |   |
| Aantal geïnccludeerde patiënten       | Hoofdonderzoek: 52 (waarvan 37 in 2017).<br>Nevenonderzoek: 0.  |

<sup>51</sup> Dit staat voor: Dutch Auto-immune Register.

<sup>52</sup> De onderzoeksgroep verwacht een gemiddelde behandelduur van twee jaar voor responders en negen maanden voor non-responders.

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Titel</b>                   | <b>Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV</b>   |
| <b>1 Achtergrondinformatie</b> |   |
| Aandoening                     | <p>Het melanoom is een zeer kwaadaardige tumor uitgaande van de pigment producerende huidcellen. Stadium IV (metastasen op afstand) komt in Nederland bij 700-900 patiënten/jaar voor. De gemiddelde overlevingsduur is minder dan 1 jaar bij deze patiëntengroep. Verder is de morbiditeit hoog, o.a. door hersenmetastasen. In 2015 zijn PD-1 remmers<sup>53</sup> beschikbaar gekomen. De consensus is dat in de eerste lijn bij patiënten met relatief indolente ziekte en een normaal LDH, ongeacht de BRAF-mutatiestatus, de voorkeur uitgaat naar immunotherapie (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab). Omdat anti-PD-1 behandeling superieur is aan ipilimumab, heeft deze de voorkeur (Commissie BOM, feb 2016). Positieve effecten van deze middelen doen zich bij een relatieve kleine groep patiënten voor.</p> <p>De meeste patiënten zullen pas voor de behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) in aanmerking komen nadat zij de behandeling met een PD-1 remmer hebben afgerond en ziekteprogressie vertonen. In 2015 schatte de onderzoeksgroep in dat jaarlijks 80 tot 100 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met TIL. Door de introductie van nivolumab + ipilimumab komen er volgens de onderzoeksgroep minder patiënten dan aanvankelijk verwacht in aanmerking voor de behandeling, waarschijnlijk 50 of minder patiënten per jaar.</p> |
| Te onderzoeken interventie     | <p>De nieuwe behandeling met TIL maakt gebruik van eigen afweercellen (T-lymfocyten) van de patiënt. Het werkingsmechanisme van eigen afweercellen berust op hun vermogen om tumorcellen gericht te doden. De behandeling is als volgt: uit een metastase van het melanoom worden T-lymfocyten geïsoleerd en vervolgens in een laboratorium opgekweekt tot er grote aantallen zijn.<sup>54</sup> Na deze expansie worden de eigen cellen vervolgens aan de patiënt teruggegeven via een infuus. Hieraan voorafgaand wordt de patiënt behandeld met chemotherapie om fysiek ruimte te maken voor de TIL. Na de infusie wordt hoge dosis interleukine-2 toegediend als groei- en overlevingsfactor voor de TIL.</p> <p>Mogelijk voordeel van de behandeling is een langere (progressievrije)overleving t.o.v. ipilimumab. Pilot gegevens van een fase I/II trial hebben laten zien dat met TIL behandeling de mediane progressievrije overleving circa 5 maanden is. Met ipilimumab is de geschatte mediane progressievrije overleving circa 3 maanden. Bijwerkingen van de behandeling kunnen worden onderverdeeld in: toxiciteit ten gevolgen van de chirurgische ingreep (wondinfecties), chemotherapie (bv. misselijkheid, neutropenie), hoge dosis IL-2 (bv. koorts) en geïnfundeerde TIL (vitiligo en uveitis (zeldzaam)).</p>  |
| Start tot einde VT             | 1 juli 2015 tot 1 juli 2019.  |
| Deelnemende centra             | NKI (Amsterdam), Herlev University Hospital (Kopenhagen, Denemarken). <sup>55</sup>   |

<sup>53</sup> Zoals nivolumab (Opdivo®) en pembrolizumab (Keytruda®).

<sup>54</sup> Van alle in Nederland met TIL behandelde patiënten in het hoofdonderzoek, konden voldoende lymfocyten worden gekweekt en weer worden terug gegeven aan de patiënt.

<sup>55</sup> Eén van de behandelcentra, namelijk het Center for Cancer Immune Therapy (Manchester, Engeland), is niet

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Website                               | <a href="https://www.avl.nl/TIL-studie">https://www.avl.nl/TIL-studie</a><br><a href="https://www.kanker.nl/bibliotheek/artikelen/9193-m14til-studie-melanoom">https://www.kanker.nl/bibliotheek/artikelen/9193-m14til-studie-melanoom</a>   |
| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |  |
| Hoofdonderzoek                        | De effectiviteit van tumor infiltrerende lymfocyten wordt in een internationaal, gerandomiseerd onderzoek vergeleken met die van het geneesmiddel ipilimumab bij volwassenen met inoperabel stadium IIIC of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom. In totaal zullen 168 patiënten deelnemen aan het onderzoek. Daarvan zullen maximaal 100 patiënten in Nederland deelnemen aan het onderzoek, waarvan er maximaal 50 met TIL behandeld zullen worden. De rest van de patiënten zullen door de bij de studie betrokken buitenlandse centra worden geïncludeerd.<br>De periode voor inclusie van de patiënten duurt 30 <sup>56</sup> maanden, minimale follow-up 6 maanden en de analyses 6 maanden. |
| Primaire uitkomstmaat                 | Percentage patiënten zonder progressie van de tumor na zes maanden follow-up.  |
| Secundaire uitkomstmaten              | O.a. overleving, responsduur, bijwerkingen, budgetimpact, kosteneffectiviteit.   |
| Hypothese                             | De hypothese is dat het percentage patiënten zonder progressie van de tumor in vergelijking met ipilimumab van 20% naar 45% is toegenomen na 6 maanden.  |
| Nevenonderzoek                        | Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm in het hoofdonderzoek. Dit onderzoek zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit of de follow-up van de laatste geïncludeerde patiënt in het hoofdonderzoek start.   |
| <b>3 Voortgang</b>                    |  |
| Aantal geïncludeerde patiënten        | Hoofdonderzoek: 49 [36 in AVL] (waarvan 17 in 2017 [waarvan 15 in AVL]).<br>Nevenonderzoek: 0.   |

gestart met de inclusie van patiënten vanwege budgettaire redenen.

<sup>56</sup> Het kan zich voordoen dat de buitenlandse centra uiteindelijk minder patiënten includeren dan vooraf was afgesproken. In dat geval zullen er in Nederland meer patiënten moeten worden geïncludeerd om het benodigd aantal patiënten in het hoofdonderzoek alsnog te halen. In verband hiermee heeft de minister partijen laten weten dat zij zo nodig een verzoek om verlenging van het VT-traject met 6 maanden kunnen indienen bij de minister en dat zij dan zal bezien of dat verzoek gehonoreerd kan/zal worden.

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Titel</b>                          | <b>Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie (AFT)</b>   |
| <b>1 Achtergrondinformatie</b>        |  |
| Aandoening                            | Steeds meer vrouwen maken gebruik van de mogelijkheid tot een borstreconstructie na een borstverwijderingsoperatie ter behandeling van borstkanker. In Nederland gaat het om ongeveer 15% (2.000 vrouwen) per jaar. Bij borstreconstructies na borstamputatie is er keuze tussen alloplastische borstreconstructies (met kunstmateriaal [zoals prothesen]) en autologe borstreconstructies (met eigen weefsel).  |
| Te onderzoeken interventie            | AFT is een techniek waarmee vetweefsel verplaatst naar de borstregio om een nieuwe borst te creëren. De AFT behandeling bestaat uit drie stappen, die herhaald kunnen worden totdat een volledige borst is ontstaan:<br>1. Het dragen van het BRAVA apparaat (soort zuignap) op de borst om de transplantatie van het eigen vetweefsel voor te bereiden. <sup>57</sup><br>2. Verplaatsen van vetcellen (AFT) uit de buik, heup of bovenbeenregio's naar de borstregio. Dit gebeurt onder algehele narcose op de operatiekamer.<br>3. Vervolgens wordt het BRAVA apparaat nogmaals twee weken gedragen om de ingroei van de vetcellen (die geen eigen bloedvoorziening hebben) te stimuleren. Op de plek waar het vetweefsel vandaan wordt gehaald, wordt twee tot vier weken drukkleding gedragen, bijvoorbeeld door middel van een buikband of een strakke broek.<br>Voordelen van de techniek zijn dat het minder invasief is dan de huidige technieken die gebruik maken van eigen weefsel en dat het een natuurlijk resultaat kan geven. Een nadeel is echter dat er met deze techniek steeds kleine hoeveelheden vetweefsel kan worden getransplanteerd, waardoor vaak drie tot vier AFT sessies nodig zijn om het gewenste volume te bereiken. Daarbij moeten patiënten een aantal weken lang het BRAVA apparaat dragen. |
| Start tot einde VT                    | 1 oktober 2015 tot 1 april 2020.   |
| Deelnemende centra                    | Alexander Monro Borstkankerziekenhuis (Bilthoven), Amphia ziekenhuis (Breda), Bronovo-Medisch Centrum Haaglanden (Den Haag), MUMC (Maastricht), VUmc (Amsterdam), Ziekenhuis Groep Twente (Hengelo). Per 1 januari 2018 is Amstelland Ziekenhuis (Amstelveen) toegevoegd als deelnemend centrum.   |
| Website                               | <a href="http://www.thebreasttrial.com/">http://www.thebreasttrial.com/</a>  |
| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |  |
| Hoofdonderzoek                        | In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (BREAST trial) worden twee borstreconstructie technieken met elkaar vergeleken, namelijk AFT versus borstimplantaten, bij patiënten die een borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan ter behandeling van borstkanker. In totaal zullen 196 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 98 behandeld zullen worden met AFT. De geplande periode voor inclusie van de patiënten was 21 <sup>58</sup> maanden, gemiddelde behandelduur 12 maanden, follow-up 12 maanden en de analyses 3 <sup>59</sup> maanden.  |

<sup>57</sup> Om een maximaal resultaat te bereiken hoort dit apparaat vier weken lang 10 uur per dag gedragen te worden.

<sup>58</sup> De onderzoeksgroep wil dit nu verlengen van 21 naar 48 maanden.

<sup>59</sup> De onderzoeksgroep wil dit nu verlengen van 3 naar 6 maanden.



|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Primaire uitkomstmaat           | Kwaliteit van leven <sup>60</sup> na twaalf maanden follow-up.  |
| Secundaire uitkomstmaten        | O.a. borstvorm, borstvolume, esthetisch resultaat, complicaties, oncologische gebeurtenissen, budgetimpact en kosteneffectiviteit.  |
| Hypothese                       | De hypothese is dat 12 maanden na de behandeling met de AFT de kwaliteit van leven score met ten minste 9 punten is toegenomen t.o.v. patiënten die borstimplantaten hebben gekregen. |
| Nevenonderzoek                  | Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.   |
| <b>3 Voortgang</b>              |   |
| Aantal geïnccludeerde patiënten | Hoofdonderzoek: 116 (waarvan 54 in 2017).   |

---

<sup>60</sup> Gemeten met de BREAST-Q vragenlijst.

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Titel</b>                   | <b>Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie (PTED)</b>   |
| <b>1 Achtergrondinformatie</b> |   |
| Aandoening                     | <p>Lumbosacraal radicular syndroom (LRS) is een uitstralende pijn vanuit de rug naar één bil of been, die gepaard kan gaan met prikkelingsverschijnselen en neurologische uitvalsverschijnselen. LRS gaat gepaard met veel pijn, beperkt functioneren, lagere kwaliteit van leven en hoog werkverzuim. Bij het merendeel van de patiënten worden de symptomen veroorzaakt door een uitstulping van een tussenwervelschijf van de lumbale wervelkolom. In de meeste gevallen trekt de uitpuilende tussenwervelschijf zich vanzelf weer terug. Circa 75% van de patiënten herstelt dan ook in de eerste drie maanden, merendeels zonder specifieke maatregelen. Gezien de grote kans op spontaan herstel wordt over het algemeen gedurende twaalf weken een conservatief beleid gevoerd alvorens eventueel een operatie uit te voeren. Chirurgie, met als doel het bewerkstelligen van decompressie van de betrokken zenuwwortel, en (in opzet) voortgezette conservatieve behandeling zijn bij patiënten met een klachtenduur van gemiddeld twaalf weken – in grote lijnen – gelijkwaardige behandelopties.</p> <p>Hernia operaties worden jaarlijks bij ongeveer 11.000 patiënten uitgevoerd in Nederland (Bron: NVvN). Deze patiënten worden meestal geopereerd volgens de open microdiscectomie techniek.</p> |
| Te onderzoeken interventie     | <p>Bij de PTED-techniek wordt onder lokale verdoving de hernia benaderd. Dit gebeurt via de zijkant van de rug door een opening van <math>\pm</math> 8 mm. De hernia wordt door middel van een endoscoop met werkkanaal benaderd waarbij de chirurg via een beeldscherm de hernia kan zien. Gedurende de hele ingreep is de patiënt aanspreekbaar en in staat direct feedback te geven aan de chirurg over het benaderen en mogelijk raken van een zenuw. Over het algemeen kunnen patiënten een aantal uur na de operatie naar huis.</p> <p>De mogelijke voordelen van PTED t.o.v. open microdiscectomie zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minder kans op zenuwschade, omdat de patiënt onder lokale verdoving wordt geopereerd;</li> <li>• snellere revalidatie en werkhervatting;</li> <li>• minder littekenvorming.</li> </ul> <p>Mogelijke nadelen van PTED t.o.v. open microdiscectomie zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minder zicht waardoor de kans op wortelschade groter wordt;</li> <li>• grotere kans op recidief, omdat er minder discus materiaal wordt verwijderd.</li> </ul>  |
| Start tot einde VT             | 1 januari 2016 tot 1 januari 2020.  |
| Deelnemende centra             | <p>PTED: Park Medisch Centrum (Rotterdam), Alrijne Ziekenhuis (Leiderdorp), Rijnstate Ziekenhuis (Arnhem), Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis (Tilburg).</p> <p>Ziekenhuizen die ook deelnemen aan het onderzoek maar waar alleen de open microdiscectomie techniek wordt uitgevoerd: Franciscus Gasthuis (Rotterdam) en Albert Schweitzer Ziekenhuis (Dordrecht).</p>   |
| Website                        | <a href="http://pted-studie.nl/">http://pted-studie.nl/</a>   |

| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |  |
|---------------------------------------|--|
| Leercurve                             | De PTED-techniek vergt een andere aanpak dan de reguliere methode en blijkt veelal een lange leercurve te hebben voor chirurgen. In de PTED-studie hebben nieuwe chirurgen daarom in het Park Medisch Centrum een leertraject ondergaan om de techniek goed onder de knie te krijgen.<br>Hiervoor zijn 300 extra patiënten met LRS ten gevolgen van een lumbale Hernia Nucleus Pulposus (HNP) geïnccludeerd in het onderzoek, waarvan 150 patiënten met de PTED techniek behandeld zullen worden. Dit traject blijkt langer te duren dan oorspronkelijk werd gedacht. Het leertraject is nog niet doorlopen. De onderzoeksgroep verwachten in het Elisabeth ziekenhuis het leertraject eind januari/begin februari te kunnen afronden. De verwachting is dat overige 2 ziekenhuizen het leertraject nog zes maanden zal duren. |
| Hoofdonderzoek                        | Het hoofdonderzoek betreft een niet-geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek waarin PTED wordt vergeleken met open microdissectomie bij patiënten met LRS ten gevolgen van een lumbale HNP. In totaal zullen 382 patiënten in het hoofdonderzoek geïnccludeerd worden, waarvan 191 patiënten met de PTED techniek behandeld zullen worden.<br>De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek en in de leercurve duurt 23 <sup>61</sup> maanden, follow-up periode 12 maanden en de analyses 5 maanden.   |
| Primaire uitkomstmaat                 | Beenpijn na twaalf maanden follow-up.  |
| Secundaire uitkomstmaten              | O.a. functioneren, rugpijn, herstel, kwaliteit van leven, tevredenheid, complicaties, kosten, zorggebruik, kosteneffectiviteit, budgetimpact.  |
| Hypothese                             | De hypothese is dat 12 maanden na de behandeling met de PTED techniek de gunstige en ongunstige behandelresultaten niet verschillen met open microdissectomie. Daarnaast is de verwachting dat de kosteneffectiviteit van de twee technieken gelijkwaardig aan elkaar zullen zijn.   |
| Nevenonderzoek                        | Het nevenonderzoek is in opzet gelijk met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. In het nevenonderzoek kunnen 175 patiënten per jaar worden behandeld. Het nevenonderzoek zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.  |
| <b>3 Voortgang</b>                    |  |
| Aantal geïnccludeerde patiënten       | Hoofdonderzoek (incl. leercurve): 401 (waarvan 221 in 2017).<br>Nevenonderzoek: 0.   |

<sup>61</sup> De onderzoeksgroep wil dit nu verlengen naar 34 maanden.

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Titel</b>                   | <b>Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie</b>   |
| <b>1 Achtergrondinformatie</b> |  |
| Aandoening                     | <p>Clusterhoofdpijn is een relatief zeldzame vorm van hoofdpijn die wordt gekarakteriseerd door zeer zware kortdurende unilaterale hoofdpijnaanvallen met autonome verschijnselen aan dezelfde kant van het gelaat (roodheid en zweten, tranen van het oog, verstopte neus en dergelijke) en bewegingsdrang. De duur van een aanval ligt tussen de 15 en 180 minuten. De aandoening heeft een sterke negatieve invloed op patiënten in sociaal opzicht. Uit verschillende studies uit de VS en Europa blijkt dat suïcidale gedachten vanwege de ernst van de pijn vaak (tot 55% van de patiënten) voorkomt en dat circa 25% van de patiënten met clusterhoofdpijn niet meer in staat is te werken of aan sociale activiteiten deel te nemen. De standaardbehandeling bij chronische clusterhoofdpijn is opgebouwd uit een acute behandeling tijdens een aanval en een preventieve behandeling om aanvallen te voorkomen. De acute behandeling bestaat uit medicatie (sumatriptan injecties) en eventueel het toedienen van zuurstof. Voor de preventieve behandeling worden diverse medicijnen gebruikt (zoals o.a. verapamil, lithium, pizotifeen, steroïden). Sommige patiënten met chronische clusterhoofdpijn reageren niet (voldoende) op de standaardbehandeling met medicatie of kunnen de medicatie niet verdragen. Bij deze patiënten is er sprake van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn.</p> <p>In 2015 werd door de onderzoeksgroep de incidentie van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn geschat op circa 53 patiënten per jaar.</p> |
| Te onderzoeken interventie     | <p>Occipitale zenuwstimulatie is een nieuwe behandeling bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn waarbij bilateraal onderhuids een elektrode wordt geplaatst die de occipitale zenuw (achterhoofdzenuw) stimuleert. De elektrode wordt verbonden met een onderhuids geplaatste neurostimulator in de romp.</p> <p>Mogelijk voordeel van de behandeling is dat, door stimulatie van de occipitale zenuw, de reacties die de clusterhoofdpijn veroorzaken doorbroken kunnen worden. Occipitale zenuwstimulatie is in enkele kleine (8-15 patiënten) case series onderzocht en leek een gunstig effect (o.a. een afname in de hoofdpijnfrequentie en verbetering van de kwaliteit van leven) te hebben bij een deel van de behandelde patiënten.</p>  |
| Start tot einde VT             | 1 januari 2016 tot 1 januari 2020.   |
| Deelnemende centra             | <p>Centra waar de implantatie wordt uitgevoerd: LUMC (Leiden), Erasmus MC (Rotterdam), Radboud MC (Nijmegen), Atrium Medisch Centrum (Heerlen), CHR Liège (België), National Institute of Neuroscience (Hongarije), Smerzklinik Lübeck (Duitsland).</p> <p>Ziekenhuizen die ook deelnemen aan het onderzoek maar waar alleen patiënten informed consent tekenen voor deelname aan onderzoek: Boerhaave MC (Amsterdam), Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (Nijmegen).<sup>62</sup></p>   |

<sup>62</sup> Centra die voor start VT deel hebben genomen aan het hoofdonderzoek: Alrijne Ziekenhuis, Rijnstate, Diaconessenhuis.

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Website                               | <a href="https://www.lumc.nl/org/hoofdpijn-onderzoek/onderzoek/clusterhoofdpijn/neurostimulatie/">https://www.lumc.nl/org/hoofdpijn-onderzoek/onderzoek/clusterhoofdpijn/neurostimulatie/</a>  |
| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |  |
| Hoofdonderzoek                        | <p>Het hoofdonderzoek (ICON) is een internationaal, gerandomiseerd onderzoek waarin de toevoeging van occipitale zenuwstimulatie aan de standaardbehandeling wordt vergeleken met alleen de standaardbehandeling bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. In totaal nemen 125<sup>63</sup> patiënten deel aan het hoofdonderzoek, waarvan 50% wordt behandeld met 100% stimulatie (interventiegroep) en 50% wordt behandeld met 30% stimulatie (controlegroep). Een sham (geen stimulatie) behandeling werd niet als zinvol geacht omdat dit door de patiënten opgemerkt kan worden door het ontbreken van paresthesieën.</p> <p>Dit onderzoek betreft een voortzetting van een al lopend onderzoek. Voor de start van het VT-traject waren al 87 patiënten geïncludeerd en behandeld.</p> <p>De periode voor inclusie van de (overige 57) patiënten duurt 24 maanden, follow-up 12 maanden en de analyses 6 maanden.</p> |
| Primaire uitkomstmaat                 | De gemiddelde aanvalsfrequentie <sup>64</sup> van clusterhoofdpijn na zes maanden follow-up.   |
| Secundaire uitkomstmaten              | O.a. gemiddelde pijnintensiteit van de aanvallen, aantal responders <sup>65</sup> op de behandeling, gebruik acute aanvalsmedicatie, patiënttevredenheid, complicaties, budgetimpact en kosteneffectiviteit.   |
| Hypothese                             | De hypothese is dat in de interventiegroep (100% stimulatie) na 6 maanden een gemiddelde afname van ten minste 30% in het aantal aanvallen t.o.v. baseline gevonden wordt én dat er een significant afname is in de aanvalsfrequentie in de interventiegroep (100% stimulatie) en de controlegroep (30% stimulatie).   |
| Nevenonderzoek                        | Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. Dit onderzoek is gestart toen het hoofdonderzoek vol zat op 1 januari 2018.   |
| <b>3 Voortgang</b>                    |  |
| Aantal geïncludeerde patiënten        | Hoofdonderzoek: 125 (waarvan 13 in 2017).<br>Nevenonderzoek: 0.  |

<sup>63</sup> In de originele onderzoeksaanvraag waren dit 144 patiënten. Maar vanwege de lage drop-out rate is dit aantal verlaagd naar 125 patiënten.

<sup>64</sup> Gemeten over een periode van 4 weken.

<sup>65</sup> Meer dan 50% afname in aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn.

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Titel</b>                   | <b>Behandeling met Fampyra® bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een beperkt loopvermogen en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale</b>   |
| <b>1 Achtergrondinformatie</b> |   |
| Aandoening                     | Multiple sclerose (MS) is een op den duur invaliderende, neurologische aandoening met een sterk wisselend beloop, waarbij het immuunsysteem zich richt tegen de eigen myeline in het centrale zenuwstelsel en axonen. MS begint meestal op een leeftijd tussen 20-40 jaar en treedt tweemaal zo vaak op bij vrouwen als mannen. Moeite met lopen <sup>66</sup> is een prominente manifestatie van MS. Bij de symptomatische behandeling van loopproblemen bij MS krijgen de meeste patiënten fysiotherapie, oefentherapie en psychologische begeleiding. Normaliter heeft de aandoening geen tot een beperkte invloed op de levensverwachting.<br>De onderzoeksgroep verwachtte in 2015 dat gedurende de 2-jarige periode van voorwaardelijke toelating in totaal 2.700 patiënten met MS in aanmerking zou komen voor de behandeling.   |
| Te onderzoeken interventie     | Fampyra <sup>®67</sup> is het enige geneesmiddel dat is geregistreerd <sup>68</sup> ter verbetering van het lopen bij MS met een beperkt loopvermogen (EDSS 4-7). De aanbevolen dosis is tweemaal daags een tablet van 10 mg (zonder voedsel), met 12 uur tussenpauze. In de SmPC staat dat behandeling met Fampyra <sup>®</sup> uitsluitend mag plaatsvinden op voorschrift en onder supervisie van artsen die ervaring hebben met de behandeling met MS. Het middel dient aanvankelijk slechts voor de duur van twee weken te worden voorgeschreven, omdat klinische voordelen over het algemeen binnen 2 weken na het starten met Fampyra <sup>®</sup> kunnen worden vastgesteld met een looptest. Indien de patiënt geen verbetering meldt, dient de behandeling met Fampyra <sup>®</sup> te worden gestaakt.<br>In twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III onderzoeken was het percentage responders <sup>69</sup> groter bij Fampyra <sup>®</sup> behandelende patiënten dan bij placebo behandelde patiënten (~37% vs. 9%). De bijwerkingen zijn meestal neurologisch en omvatten toevallen, slaperigheid, angst, evenwichtsstoornis, duizeligheid, paresthesie, tremor, hoofdpijn en asthenie. |
| Start tot einde VT             | 1 april 2016 tot 1 april 2018.  |
| Deelnemende centra             | Zuyderland Atrium-Orbis Medisch Centrum (Sittard), Amphia Ziekenhuis (Breda), Jeroen Bosch Ziekenhuis (Den Bosch), VUMC (Amsterdam), Rijnstate Ziekenhuis (Arnhem), Catherina Ziekenhuis (Eindhoven), UMCG (Groningen), MC Leeuwarden (Leeuwarden), St. Antoniusziekenhuis (Nieuwegein), Maasstad Ziekenhuis  |

<sup>66</sup> De ernst van de lichamelijke invaliditeit wordt bij MS uitgedrukt in de Expanded Disability Status Scale (EDSS) – waarde. De EDSS is een schaal van 0 (geen handicap) tot 10 (overlijden door MS). Bij een EDSS van 4 kan de patiënt ten minste 500 meter lopen zonder hulp en gedurende 12 uur per dag actief zijn. Bij een EDSS van 7 kan de patiënt niet meer dan 5 meter zonder hulp lopen en zit de patiënt voor het grootste deel van de dag in een rolstoel.

<sup>67</sup> Een tablet bevat 10 mg fampridine met verlengde afgifte.

<sup>68</sup> Er is een voorwaardelijke handelsvergunning is verleend door het Europees Geneesmiddelenbureau. De voorwaarde houdt in dat aanvullend onderzoek wordt verricht naar de baten van Fampyra<sup>®</sup>, naast het effect op de loopsnelheid, en met betrekking tot vroegtijdige indicatie van responders. De EMA zal in 2017 beoordelen (op grond van de uitkomsten van aanvullend onderzoeken: ENHANCE en LIBERATE) of Fampyra<sup>®</sup> een reguliere handelsvergunning kan worden verleend.

<sup>69</sup> Zoals gemeten met de Timed-25-foot Walk. Een responder werd gedefinieerd als een patiënt die consistent een hogere loopsnelheid had gedurende tenminste drie bezoeken van een mogelijk aantal van vier bezoeken.

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
|                                       | (Rotterdam), OLVG (Amsterdam), Ter Gooi Ziekenhuis (Blaricum), Albert Schweitzer Ziekenhuis (Dordrecht), Scheper Ziekenhuis (Emmen), Medisch Spectrum Twente (Enschede), Groene Hart Ziekenhuis (Gouda), Martini Ziekenhuis (Groningen), De Tjongerschans (Heerenveen), Westfriesgasthuis (Hoorn), Alrijne Ziekenhuis (Leiden), Diaconesseziekenhuis (Meppel), Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (Nijmegen), Bravis Ziekenhuis (Roosendaal), Erasmus MC (Rotterdam), Antonius Ziekenhuis (Sneek), TweeSteden Ziekenhuis (Tilburg), VieCurie MC (Venlo), Admiraal De Ruyter Ziekenhuis (Vlissingen), Zuwe Hofpoort Ziekenhuis (Woerden), Gelre Ziekenhuizen (Zutphen), Ziekenhuis ZGT (Almelo). |
| Website                               | <a href="http://www.voorwaardelijketoelatingfampyra.nl/">http://www.voorwaardelijketoelatingfampyra.nl/</a>   |
| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |   |
| Hoofdonderzoek                        | Het hoofdonderzoek (ENHANCE) betreft een internationaal, gerandomiseerd onderzoek waarin de effectiviteit van Fampyra <sup>®</sup> wordt vergeleken met een placebo bij volwassen patiënten met MS met beperkt loopvermogen (EDSS4-7). De ENHANCE studie is gestart voordat het VT-traject van start ging. In totaal hebben 22 Nederlandse patiënten aan het ENHANCE onderzoek deelgenomen. De periode van inclusie van patiënten in het hoofdonderzoek is beëindigd op 26 augustus 2016 <sup>70</sup> , omdat toen alle benodigde patiënten (n=590) deelnamen aan het hoofdonderzoek.  |
| Primaire uitkomstmaat                 | Het percentage responders <sup>71</sup> na 24 weken follow-up.  |
| Secundaire uitkomstmaten              | O.a. het percentage responders (zoals gemeten met de Timed Up & Go test), MS Impact Scale-29, fysieke score, Berg Balance Scale en ABILHAND, kwaliteit van leven, bijwerkingen, budgetimpact en kosteneffectiviteit.  |
| Hypothese                             | De hypothese is dat na 24 weken het percentage responders 14,5% hoger is bij de met Fampyra <sup>®</sup> behandelde patiënten t.o.v. de met placebo behandelde patiënten.   |
| Nevenonderzoek 1                      | Het LIBERATE onderzoek is een internationaal, observationeel (niet-vergelijkend) onderzoek waarin o.a. de veiligheid van Fampyra <sup>®</sup> wordt bestudeerd en inzichten worden verkregen over het gebruik van Fampyra <sup>®</sup> in de dagelijkse praktijk. Er was voorzien dat in Nederland in totaal ~600 Nederlandse patiënten deel zouden nemen aan dit onderzoek. Dit aantal patiënten is, boven verwachting van de onderzoeksgroep, al binnen 3 maanden bereikt.  |
| Nevenonderzoek 2                      | Het Fampyra Treatment Monitoring Program is een Nederlands observationeel (niet-vergelijkend) onderzoek waarin primair gegevens worden verzameld over de aanwezigheid van andere (gebruikelijke) behandelingen, zoals fysiotherapie en/of oefentherapie, voor de start en tijdens de behandeling met Fampyra <sup>®</sup> .   |
| <b>3 Voortgang</b>                    |   |

<sup>70</sup> De fabrikant (Biogen) heeft de behandeling met Fampyra<sup>®</sup> betaald voor alle patiënten die deelnamen aan het hoofdonderzoek. Aan Nederlandse patiënten die de follow-up periode van het ENHANCE onderzoek hebben doorlopen en de behandeling met Fampyra<sup>®</sup> wensen te continueren, wordt de mogelijkheid geboden om aan het tweede nevenonderzoek deel te nemen.

<sup>71</sup> Zoals gemeten met de MS Walking Scale-12. Een responder werd gedefinieerd als een patiënt die op deze schaal een toename van 8 of meer punten heeft bereikt ten opzichte van de uitgangswaarde (voor de start van de behandeling).

|   |   |
|---|---|
| Aantal geïncludeerde patiënten (per 30 november 2017) <sup>72</sup> | Hoofdonderzoek: 22 (waarvan 0 in 2017).<br>Nevenonderzoek 1: 1.479 (waarvan 416 in 2017).<br>Nevenonderzoek 2: 1.417 (waarvan 624 in 2017). |
|---|---|

---

<sup>72</sup> Per 30 november 2017 zijn in totaal 2.896 patiënten ingesloten in beide nevenonderzoeken. In de oorspronkelijke raming werd uitgegaan van maximaal 2.700 patiënten per 1 april 2018.



|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Titel</b>                          | <b>Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie</b>   |
| <b>1 Achtergrondinformatie</b>        |  |
| Aandoening                            | Melanoom is een zeer kwaadaardige tumor in de huid van de pigment producerende huidcellen. Bij een melanoom stadium IIIB of IIIC is er sprake van regionale metastasen in de lymfeklieren of lokale uitzaaiingen in de huid zonder uitzaaiingen op afstand. De standaardbehandeling bij patiënten met stadium IIIB of IIIC melanoom bestaat uit een chirurgische verwijdering van de primaire tumor en lymfekliermetastasen en vervolgens een observatiebeleid. Ondanks dat deze behandeling in de opzet curatief is, is de kans groot (~50%) dat de kanker terug komt met metastasen op afstand (stadium IV). De 5-jaaroverleving in deze groep patiënten varieert van 27% tot 59%; afhankelijk van het aantal lymfekliermetastasen. In Nederland worden 300 tot 350 nieuwe patiënten per jaar gediagnosticeerd met een melanoom stadium IIIB of IIIC.  |
| Te onderzoeken interventie            | Bij dendritische cel vaccinaties wordt uit het bloed van de patiënt natuurlijk circulerende dendritische cellen <sup>73</sup> (nDC) geïsoleerd en vervolgens beladen met (melanoom-geassocieerde) antigenen. Dit zou T-cellen kunnen stimuleren om de tumor uit te roeien. Iedere behandeling bestaat uit een cyclus van 3 vaccinaties met bewerkte nDC (elke 2 weken 1 vaccinatie). Wanneer er na een cyclus géén sprake is van een recidief wordt de behandeling herhaald. Een patiënt kan maximaal 3 cycli <sup>74</sup> krijgen. De onderzoeksgroep verwacht dat circa 60% van de patiënten 3 cycli (van 3 vaccinaties) toegediend krijgen, 20% twee cycli en 20% één cyclus. Uit gegevens van een pilot studie met nDC bij stadium IV melanoom patiënten blijkt dat na 2 jaar nog 45% van de met nDC behandelde melanoom patiënten in leven is t.o.v. slechts 10% van de met standaard therapie (van destijds) behandelde controle patiënten. De vaccinaties worden over het algemeen goed verdragen; bijwerkingen bestaan vooral uit griepachtige symptomen gedurende maximaal een paar dagen en lokale reacties op de injectieplaats. |
| Start tot einde VT                    | 1 april 2016 tot 1 augustus 2021.  |
| Deelnemende centra                    | De toediening van de dendritische cellen zal plaats vinden in: Radboudumc (Nijmegen), Erasmus MC (Rotterdam), NKI (Amsterdam), VUmc (Amsterdam) en Isala klinieken (Zwolle).   |
| Website                               | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005322-19/NL">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005322-19/NL</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993315?term=dendritic+melanoma&amp;recr=Open&amp;rank=11">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993315?term=dendritic+melanoma&amp;recr=Open&amp;rank=11</a>   |
| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |  |
| Hoofdonderzoek                        | Het hoofdonderzoek (MIND-DC) is een gerandomiseerd onderzoek waarin de effectiviteit van de behandeling met vaccinaties met bewerkte nDC wordt vergeleken met een behandeling met placebo vaccinaties bij patiënten met melanoom stadium IIIB en IIIC na complete resectie. In totaal nemen 210 patiënten deel aan het hoofdonderzoek, waarvan 140 patiënten vaccinaties met bewerkte nDC toegediend krijgen. De periode voor inclusie van de patiënten duurt 30 maanden, follow-up periode (tot primaire uitkomstmaat) 24 maanden en  |

<sup>73</sup> Dendritische cellen vervullen een sleutelrol door activatie of remming van het immuunsysteem te controleren.

<sup>74</sup> Een behandeling met drie vaccinaties wordt gegeven op 0, 7 en 14 maanden.

|                                |   |
|--------------------------------|---|
|                                | de analyses 4 maanden.  |
| Primaire uitkomstmaat          | Recidiefvrije overleving na twee jaar follow-up.  |
| Secundaire uitkomstmaten       | o.a. overleving, kwaliteit van leven, complicaties, budgetimpact en kosteneffectiviteit.  |
| Hypothese                      | De hypothese is dat na 2 jaar follow-up het percentage patiënten zonder recidief 20% <sup>75</sup> hoger is bij de groep patiënten die gevaccineerd zijn met bewerkte nDC tov de groep patiënten die gevaccineerd zijn met placebo. |
| Nevenonderzoek                 | Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. Dit onderzoek zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.  |
| <b>3 Voortgang</b>             |   |
| Aantal geïncludeerde patiënten | Hoofdonderzoek: 72 (waarvan 58 in 2017).<br>Nevenonderzoek: 0.  |

---

<sup>75</sup> Toename van 50% naar 70%.

| Titel                                 | Toepassing van sacrale neuromodulatie bij patiënten met therapieresistente functionele obstipatie  |
|---------------------------------------|--|
| <b>1 Achtergrondinformatie</b>        |  |
| Aandoening                            | <p>Functionele obstipatie is een vorm van obstipatie, waarbij er geen onderliggende somatische oorzaak voor langdurige obstipatie is. Vertraagde darmassage is een subtype van functionele obstipatie. De gebruikelijke behandelmethoden voor (functionele) obstipatie bestaat uit een conservatieve gepersonaliseerde behandeling die kan bestaan uit voeding – en leefstijladviezen, medicamenteuze therapie en darmspoelingen. Ongeveer 1% van de obstipatie patiënten reageert niet voldoende op deze behandelingen en is therapieresistent. Therapieresistente functionele obstipatie kan geclassificeerd worden als:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Er sprake is van een gemiddelde defecatie frequentie van &lt;3 per week én</li> <li>2) Er tenminste één ander criterium van de Rome-IV criteria<sup>76</sup> aanwezig is ondanks maximale inzet van de gebruikelijke behandelmethoden (voeding – en leefstijladviezen, medicamenteuze therapie en darmspoelingen).</li> </ol> <p>De onderzoeksgroep schatte in 2016 in dat de incidentie van therapieresistente functionele obstipatie met vertraagde darmassage ~25 patiënten per jaar is.</p> |
| Te onderzoeken interventie            | <p>Sacrale neuromodulatie is een nieuwe behandeling voor therapieresistente functionele obstipatie, waarbij een elektrode geïmplant wordt naast de derde sacrale zenuw<sup>77</sup>. Op de elektrode wordt een neurostimulator aangesloten.</p> <p>Voordeel van sacrale neuromodulatie is dat het een minimaal invasieve behandelmethode is en dat door de behandeling mogelijk geen ingrijpende chirurgische ingreep meer nodig is. Hierdoor zou de hoge morbiditeit en mortaliteit van de chirurgische behandeling voorkomen kunnen worden.</p>  |
| Start tot einde VT                    | 1 oktober 2016 tot 1 juli 2021   |
| Deelnemende centra                    | MUMC (Maastricht), Groene Hart Ziekenhuis (Gouda).   |
| Website                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02961582?term=NCT02961582&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02961582?term=NCT02961582&amp;rank=1</a>  |
| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |  |
| Hoofdonderzoek                        | <p>Het hoofdonderzoek betreft een gerandomiseerd onderzoek waarin sacrale neuromodulatie toegevoegd wordt aan de (gepersonaliseerde) gebruikelijke behandelmethode en vergeleken wordt met alleen de (gepersonaliseerde) gebruikelijke behandelmethode bij patiënten (leeftijd 14-80) met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage. In totaal zullen 64 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 38 behandeld zullen worden met sacrale neuromodulatie. 26 patiënten zullen de controle behandeling ontvangen.</p> <p>De periode voor inclusie van de patiënten duurt 32 maanden, follow-up 12 maanden en de analyses 6 maanden.</p>  |

<sup>76</sup> Defecatiefrequentie ≤2 per week; hard persen in ≥25% van de defecaties; harde of keutelvormige ontlasting in ≥25% van de defecaties; gevoel van incomplete evacuatie in ≥25% van de defecaties; gevoel van anorectale obstructie of blokkade in ≥25% van de defecaties; manuele handelingen noodzakelijk in ≥25% van de defecaties.

<sup>77</sup> De sacrale zenuwen spelen een belangrijke rol bij de besturing van de blaas en de dikke darm.

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Primaire uitkomstmaat          | Het percentage patiënten met een succesvolle behandeling (gemiddelde defecatie frequentie $\geq 3$ per week <sup>78</sup> ) na 6 maanden follow-up.   |
| Secundaire uitkomstmaten       | Defecatiefrequentie als continue uitkomstmaat, persen bij defecatie, defecaties met gevoel van onvolledige lediging, mate (ernst) van constipatie, vermoeidheid, kwaliteit van leven, complicaties, kosten, kosteneffectiviteit en budget-impact. |
| Hypothese                      | De hypothese is dat na 6 maanden het percentage succesvolle behandeling van 5% in de controlegroep is gestegen naar 35% in de groep die met sacrale neuromodulatie is behandeld, oftewel een absoluut verschil van 30%.                           |
| Nevenonderzoek                 | Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm in het hoofdonderzoek. Dit onderzoek is gestart op 30 november 2017.   |
| <b>3 Voortgang</b>             |   |
| Aantal geïncludeerde patiënten | Hoofdonderzoek: 24 (waarvan allen in 2017).<br>Nevenonderzoek: 2 (waarvan allen in 2017).   |

---

<sup>78</sup> Gemeten over een periode van 3 weken.

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>Titel</b>                          | <b>Geïntensificeerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker.</b>  |
| <b>1 Achtergrondinformatie</b>        |   |
| Aandoening                            | Van alle borstkanker patiënten hebben ongeveer 7,5% BRCA1-like borstkanker <sup>79</sup> . Stadium III BRCA1-like borstkanker is een zeer agressieve vorm van borstkanker die vooral voorkomt bij relatief jonge vrouwen. De prognose van deze vorm van borstkanker is slecht: meer dan de helft (50-70%) van de BRCA1-like patiënten overlijdt binnen 10 jaar en 80% van de patiënten waarbij de kanker terugkomt, overlijdt binnen twee jaar na diagnose. Daarnaast kan de diagnose grote emotionele, sociale en economische impact hebben.<br>Per jaar worden 90 tot 120 patiënten in Nederland gediagnosticeerd met stadium III BRCA1-like borstkanker. Op basis van de ervaringen van de onderzoekers bij deze groep patiënten, gegevens uit de internationale literatuur en het feit dat er op dit moment ook andere onderzoeken lopen verwachten de onderzoekers dat circa 30% van deze patiënten wil deelnemen aan het hoofdonderzoek.              |
| Te onderzoeken interventie            | Met behulp van de BRCA1-like test kan bepaald worden of een patiënt in aanmerking komt voor de te onderzoeken interventie. Een patiënt met BRCA1-like mutatie krijgt vier kuren met doxorubicine en cyclofosfamide gevolgd door twee kuren hoge dosis geïntensificeerde alkylerende chemotherapie ondersteund met autologe stamceltransplantatie. De behandeling wordt adjuvant gegeven, wat inhoudt dat ze is gericht op eventueel aanwezige metastasen op afstand.<br>In het verleden is uit Nederlands onderzoek gebleken dat deze therapie geen relevante meerwaarde had t.o.v. de standaardbehandeling <sup>80</sup> bij de gehele borstkankerpopulatie. Echter, uit subgroepanalyses lijkt de meerwaarde van de therapie t.o.v. de huidige standaardbehandeling met chemotherapie aanzienlijk (HR= $\sim$ 0,2) bij patiënten met een hoog risico op metastasering. Deze winst in overleving gaat echter helaas niet zonder aanzienlijke bijwerkingen. |
| Start tot einde VT                    | 1 januari 2017 tot 1 januari 2023.  |
| Deelnemende centra                    | Erasmus MC (Rotterdam); VUmc (Amsterdam); LUMC (Leiden); UMCG (Groningen); UMC St Radboud (Nijmegen); MUMC (Maastricht); UMCU (Utrecht); Medisch Spectrum Twente (Enschede); NKI-AvL (Amsterdam).   |
| Website                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02810743?view=results">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02810743?view=results</a>   |
| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |   |
| Hoofdonderzoek                        | In het internationale, open-label, gerandomiseerde hoofdonderzoek (SUBITO) wordt de effectiviteit van geïntensificeerde alkylerende chemotherapie (cyclofosfamide-thiotepa-carboplatine (CTC)) met autologe stamceltransplantatie (ASCT) vergeleken met de standaardbehandeling (gedoseerde geoptimaliseerde chemotherapie) gevolgd door olaparib <sup>81</sup> bij volwassen   |

<sup>79</sup> Een BRCA1-like patiënt heeft een BRCA1-like DNA copy number profile, een BRCA1 promotor hypermethylering en/of een bekende BRCA1 of BRCA2 mutatie.

<sup>80</sup> Standaard gedoseerde geoptimaliseerde chemotherapie: doxorubicine + cyclofosfamide (AC) + carboplatine (ACP) + paclitaxel (CP).

<sup>81</sup> De standaardbehandeling is chemotherapie. Echter op dit moment loopt er een fase II onderzoek (NCT02032823)

|                                |   |
|--------------------------------|---|
|                                | patiënten (18-65 jaar) met BRCA1-like, stadium III borstkanker. Aan het hoofdonderzoek zullen 174 patiënten deelnemen. Alleen Nederlandse, Duitse en Franse patiënten met een ECOG performance status van 0 of 1 mogen deelnemen aan het onderzoek. Naar verwachting zullen circa 87 Nederlandse patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan ongeveer 44 patiënten behandeld zullen worden met geïntensifieerde alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie. De overige 87 patiënten zullen in Frankrijk of Duitsland worden gerekruteerd. De periode van inclusie van patiënten in het hoofdonderzoek zal 3 jaar bedragen, de follow-up periode 2 jaar en de analyse 6 maanden. |
| Primaire uitkomstmaat          | Overleving na 2 jaar follow up.   |
| Secundaire uitkomstmaten       | Recidievrije overleving, kwaliteit van leven, complicaties, neuro-cognitieve klachten, functioneren, budgetimpact en kosteneffectiviteit.   |
| Hypothese                      | De hypothese is dat bij patiënten die worden behandeld met alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie de kans om binnen 10 jaar te overlijden zal afnemen van 60% naar 25% (oftewel een HR van 0,35).   |
| Nevenonderzoek                 | Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. Dit onderzoek zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.  |
| <b>3 Voortgang</b>             |   |
| Aantal geïncludeerde patiënten | Hoofdonderzoek: 14 (waarvan allen in 2017).<br>Nevenonderzoek: 0.   |

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

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Titel</b>                   | <b>Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht</b>  |
| <b>1 Achtergrondinformatie</b> |   |
| Aandoening                     | Maagkanker is een agressieve vorm van kanker. Anno 2016 treft de ziekte in Nederland jaarlijks circa 1.300 patiënten. In Nederland komt maagkanker het vaakst voor bij 70-plussers. Bij circa 40% van de Nederlandse patiënten zijn er al metastasen aanwezig ten tijde van de diagnose. Wanneer een maagcarcinoom uitzaait, betreft dit in 14% van de gevallen de buikholte (peritonitis carcinomatosa). Daarnaast heeft circa 5% van de patiënten, die een in opzet curatieve maagresectie ondergaan, tumorpositief buikvocht. Bij onbehandelde patiënten met peritonitis carcinomatosa is de mediane overleving slechts 3-4 maanden en lijkt de winst met palliatieve chemotherapie beperkt. De kwaliteit van leven tot aan het overlijden wordt vaak sterk negatief beïnvloed door ascites-vorming en darmobstructie(s). Per jaar worden circa 80 patiënten <sup>82</sup> in Nederland gediagnosticeerd met maagkanker en uitzaaiingen in het buikvlies en/of buikvocht die geschikt zouden zijn voor een operatie (gedeeltelijke of totale maagverwijdering en weghalen van de buikvliesuitzaaiingen) in combinatie met HIPEC.   |
| Te onderzoeken interventie     | Voor de behandeling met de te onderzoeken interventie krijgen patiënten 3-4 kuren systemische chemotherapie. Mits geen progressieve ziekte worden patiënten gerandomiseerd. In de experimentele arm ondergaan patiënten een operatie waarbij de maagtumor, alle zichtbare metastasen in de buikholte en de lymfeklieren worden verwijderd. Hierna wordt de buik gevuld met spoelvoestof en wordt 30 minuten gespoeld met oxaliplatin onder hypertherme condities. Gevolgd door 90 minuten docetaxel onder normotherme condities. De verhoogde temperatuur verbetert de penetratie van de chemotherapie in het weefsel en versterkt het effect van de chemotherapie op de tumorcellen.<br>Op basis van beschikbare literatuur verwacht de onderzoeksgroep dat de behandeling van cytoreductieve chirurgie in combinatie met HIPEC bij patiënten met een maagcarcinoom en synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht de mediane overleving zal stijgen van 4 naar ten minste 12 maanden. Daarnaast verwachten de onderzoekers een verbetering van de kwaliteit van leven en bij een selecte groep patiënten genezing. Tevens zijn er kostenbesparingen omdat minder patiënten behandeld zullen worden met palliatieve systemische chemotherapie. |
| Start tot einde VT             | 1 oktober 2017 tot 1 oktober 2022.  |
| Deelnemende centra             | NKI-AvL (Amsterdam); Erasmus MC (Rotterdam); UMCG (Groningen); Catharina Ziekenhuis (Eindhoven); St Antonius Ziekenhuis (Nieuwegein).   |
| Website                        | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005695-15/NL">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005695-15/NL</a><br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03348150?term=periscope&amp;recrs=ab&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03348150?term=periscope&amp;recrs=ab&amp;rank=2</a>  |

<sup>82</sup> Hierbij is rekening gehouden dat ~30% van de patiënten niet in aanmerking komt voor een behandeling met HIPEC vanwege een leeftijd van 70 jaar of ouder en/of comorbiditeiten.

| <b>2 Informatie over VT onderzoek</b> |   |
|---------------------------------------|---|
| Hoofdonderzoek                        | In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (PERISCOPE II) wordt de effectiviteit van de combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en HIPEC vergeleken met de standaardbehandeling (palliatieve systemische chemotherapie en best ondersteunende zorg <sup>83</sup> ) bij patiënten met een maagcarcinoom en synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. In totaal zullen 106 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 53 behandeld zullen worden met HIPEC .<br>De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 36 maanden, minimale follow-up 12 maanden en de analyse 6 maanden. |
| Primaire uitkomstmaat                 | De primaire uitkomstmaat is overleving (na minimaal 12 maanden follow-up).  |
| Secundaire uitkomstmaten              | De secundaire uitkomstmaten zijn o.a.: progressievrije overleving, bijwerkingen, kwaliteit van leven, budgetimpact en kosteneffectiviteit.  |
| Hypothese                             | De hypothese is dat de mediane overlevingsduur met ten minste 8 maanden toeneemt (van 4 naar 12 maanden).   |
| Nevenonderzoek                        | Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.   |
| <b>3 Voortgang</b>                    |   |
| Aantal geïncludeerde patiënten        | Hoofdonderzoek: 4 (waarvan allen in 2017)   |

<sup>83</sup> Indien patiënten de standaardbehandeling ontvangen, hangt het van de behandelde arts en patiënt af of palliatieve systemische chemotherapie wordt ingezet. Bij ~10% van de patiënten zal geen palliatieve systemische chemotherapie ingezet worden.





## Bijlage 2: Reacties van partijen

Geachte mevrouw Schelleman,

Dank voor de gelegenheid op deze concept voortgangsrapportage te kunnen reageren.

Zoals in het rapport staat aangekondigd zal de regeling worden aangepast. Wij zien graag deze voorstellen tegemoet om daarover onze reactie te geven.

Voor wat betreft de specifieke voortgangsrapportage van de twee geneesmiddelen die in dit rapport worden beschreven verwijs ik graag naar de eventuele reacties van de betrokken lidbedrijven (GSK en Biogen).

Met vriendelijke groet,

dr. Jan Oltvoort  
senior beleidsadviseur / projectleider



Prinses Beatrixlaan 548-550  
2595 BM Den Haag

Postbus 11633  
2502 AP Den Haag

[vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl](http://vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl)

Geachte mevrouw Schelleman,

Dank voor het in de gelegenheid stellen van deelname aan de consultatie van het concept voortgangsrapportage 2018.

Wij hebben het rapport gelezen. Wij willen nauw betrokken blijven bij de ontwikkelingen en zijn zeer geïnteresseerd in de wijze waarop de nieuwe te ontwikkelen regeling wordt opgezet. Daarvoor zijn wij ook op 15 maart a.s. aanwezig.

Voor dit huidige rapport en de terugkoppeling van de status van de 12 trajecten, hebben wij geen aanvullingen.

Met vriendelijke groet,

I.E. (Iris) van Bommel  
Branchemanager Integrale Hulpmiddelenzorg

**NEFEMED)**

(GESPREKSPARTNER IN DE GEZONDHEIDSZORG)

Postbus 4076 | 5004 JB | Tilburg

KvK 40259798

[www.nefemed.nl](http://www.nefemed.nl)

[info@nefemed.nl](mailto:info@nefemed.nl)



Zorginstituut Nederland  
T.a.v. mevrouw H. Schelleman  
Postbus 320  
1110 AH DIEMEN  
Per e-mail: HSchelleman@zinl.nl

**Onze referentie**

HC/bw/005

**Uw referentie**

**Datum**

6 maart 2018

**Onderwerp**

Consultatie concept voortgangsrapportage 2018 (voorwaardelijke toelating tot het basispakket)

Geachte mevrouw Schelleman,

Onlangs ontvingen wij uw verzoek om te reageren op uw voortgangsrapportage over de trajecten voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Net als voorgaande jaren maken wij gebruik van deze gelegenheid.

Wij hebben met interesse kennisgenomen van het rapport. Behoudens een tweetal algemene opmerkingen hebben wij geen aanvullende inhoudelijke opmerkingen bij uw rapport.

In hoofdstuk 3 beschrijft u dat de meeste onderzoeksprojecten te kampen hebben met de inclusie van voldoende patiënten. Dit lijkt een generiek probleem, waarbij de belemmerende en bevorderende factoren voor inclusie in uw rapport niet nader uitgediept worden. Deze informatie is ons inziens wel relevant voor de toekomstige regeling voor voorwaardelijke toelatingstrajecten of soortgelijke trajecten.



In de inleiding van hoofdstuk 5 geeft u aan dat u heeft geconstateerd dat toelating tot het verzekerde pakket op gespannen voet staat met de vereiste van het doen van goed onderzoek. U geeft aan dit al eerder geconstateerd te hebben en dit jaar geen nieuwe uitvoeringsproblemen te hebben geconstateerd.

Tevens geeft u aan dat een gespreksronde heeft plaatsgevonden met relevante partijen. De uitkomst van de gespreksronde was dat de oorspronkelijke doelstelling van VWS, namelijk om veelbelovende – maar nog niet bewezen effectieve – zorg breed toegankelijk te maken, lastig te verenigen is met het uitvoeren van het onderzoek naar pakketwaardigheid. De eindconclusie is dat de huidige regeling onvoldoende heeft gebracht wat VWS en andere partijen er mee wilden bereiken. Wij onderschrijven deze constatering.

Vervolgens geeft u aan het instrument voorwaardelijke toelating te willen vervangen door een meer effectieve subsidieregeling gericht op onderzoek naar nieuwe, veelbelovende en mogelijk pakketwaardige interventies. Wij zijn blij met deze ontwikkeling en blijven hierbij graag betrokken.

Met vriendelijke groet,

Dr. H.A. Cense, chirurg  
voorzitter Raad Kwaliteit en vice-voorzitter Federatie Medisch Specialisten