

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2017012436

Zorginstituut Nederland Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

Datum 28 maart 2017
Betreft Voorwaardelijke toelating tot het basispakket
Voortgangsrapportage 2017

Onze referentie
2017012436

Geachte mevrouw Schippers,

Graag bied ik u hierbij de voorwaardelijke toelating voortgangsrapportage 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 betreffende de trajecten die in 2016 gaande waren. Daarnaast heeft het Zorginstituut in dit rapport ook kort een overzicht van de knel- en aandachtspunten die gedurende 2016 (op)nieuw in de uitvoering van de VT-trajecten aan het licht zijn gekomen. Veel van de geconstateerde knelpunten worden naar de mening van het Zorginstituut veroorzaakt door de vormgeving, namelijk door de te onderzoeken veelbelovende interventies – onder bepaalde voorwaarden – als aanspraak voor verzekerden aan het basispakket toe te voegen. Wij zijn van mening dat uitvoeringsproblemen niet makkelijk, zonder fundamentele wijziging van het systeem, oplosbaar zijn.

U heeft recent aangekondigd voornemens te zijn om de huidige voorwaardelijke pakkettoelating te vervangen door een beter toegankelijke en meer effectieve subsidieregeling gericht op onderzoek naar nieuwe, veelbelovende en pakketwaardige interventies. Wij zijn zeer blij met deze ontwikkeling. Wij adviseren u om bij de uitwerkingen van de subsidieregeling voor de lopende VT-trajecten rekening te houden met de afspraken die in de convenanten zijn vastgelegd.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Voortgangsrapportage 2017

Datum	27 maart 2017
Status	Definitief

Colofon

Projectleider
Volgnummer 2016108464

Contactpersoon

Afdeling Pakket

Uitgebracht aan de minister van VWS

Inhoud

Colofon—2

Samenvatting—7

Inleiding—9

1	Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket—11
1.1	Achtergrond—11
1.2	Vormgeving: voorwaardelijke toelating tot het basispakket—11
1.3	Procedure besluitvorming voorwaardelijke toelating—12
1.4	Verdere verloop van de VT-trajecten—13
2	Totstandkoming voortgangsrapportage—15
3	De voorwaardelijke toelatingstrajecten—17
3.1	Inleiding—17
3.2	Behandeling van therapieresistente essentiële hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie—17
3.3	Behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële thrombolysen—17
3.4	Behandeling door middel van transluminale endoscopische step-up benadering van een geïnfecteerde pancreasnecrose—19
3.4.1	Voortgang hoofdonderzoek (TENSION) en nevenonderzoek—19
3.4.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—19
3.4.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—19
3.4.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—19
3.5	Het verrichten van een autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn—20
3.5.1	Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoek—20
3.5.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—20
3.5.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—21
3.5.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—21
3.6	Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie—21
3.6.1	Voortgang hoofdonderzoek (COLOPEC)—21
3.6.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—22
3.6.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—22
3.6.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—22
3.7	Behandeling met belimumab (Benlysta®) van volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit en met een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling—22
3.7.1	Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoek—23
3.7.2	Ontwikkeling in de internationale literatuur—23
3.7.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—23
3.7.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—24
3.8	Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV—24
3.8.1	Voortgang hoofdonderzoek (TIL studie) en nevenonderzoek—24
3.8.2	Ontwikkeling in de internationale literatuur—25

3.8.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—25
3.8.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—25
3.9	Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie—26
3.9.1	Voortgang hoofdonderzoek (BREAST trial)—26
3.9.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—26
3.9.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—26
3.9.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—27
3.10	Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie—27
3.10.1	Voortgang hoofdonderzoek (PTED-studie) en nevenonderzoek—27
3.10.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—27
3.10.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—28
3.10.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—28
3.11	Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie—28
3.11.1	Voortgang hoofdonderzoek (ICON) en nevenonderzoek—28
3.11.2	Ontwikkeling in de internationale literatuur—28
3.11.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—29
3.11.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—29
3.12	Behandeling met Fampyra [®] bij volwassen patiënten met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale—29
3.12.1	Voortgang hoofdonderzoek (ENHANCE), nevenonderzoeken en registratietraject—29
3.12.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—30
3.12.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—30
3.12.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—31
3.13	Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie—31
3.13.1	Voortgang hoofdonderzoek (MIND-DC) en nevenonderzoek—31
3.13.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—31
3.13.3	Commentaar van de onderzoeksgroep—31
3.13.4	Conclusie m.b.t. de voortgang—32
3.14	Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage—32
3.14.1	Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoek—32
3.14.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—32
3.14.3	Conclusie m.b.t. de voortgang—32

4 Kostenbeslag VT-trajecten 2016—35

5 Knel- en aandachtspunten voor herinrichting voorwaardelijke toelating—37

5.1	Inleiding—37
5.2	Knelpunten en aandachtspunten met gekozen vormgeving—37
5.2.1	Medisch onverantwoord—37
5.2.2	Doelstellingen VT niet altijd haikbaar—37
5.2.3	Afrekenen medisch specialistische zorg via DBC-systeem en zorginkoop—37
5.2.4	Overgang fase voorwaardelijke toelating naar reguliere fase: niet flexibel—38
5.3	Overige knel- en aandachtspunten—38
5.3.1	Complex en tijdrovend proces—38
5.4	Conclusie—39

6 Reacties van partijen—41

6.1	Reacties van partijen—41
-----	--------------------------

7 Vaststelling rapport—45

Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-traject—46

Bijlage 2: Reacties van partijen—69

Samenvatting

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van 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 verzekeren 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 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 de minister van VWS brengt Zorginstituut Nederland jaarlijks een rapport uit over de voortgang van de lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten. Dit rapport bevat de voortgangsrapportage betreffende de trajecten die in 2016 gaande waren, te weten:

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

De voortgang van de VT-trajecten is samengevat als volgt. De eerste tweegenomde trajecten zijn inmiddels afgerond. Het Zorginstituut heeft op basis van de in de periode van voorwaardelijke toelating verzamelde gegevens een standpunt ingenomen over 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Conclusie was

dat bij renale denervatie aan deze voorwaarde niet is voldaan, zodat deze zorg per 1 januari 2017 geen onderdeel meer is van het basispakket. Bij intra-arteriële thrombectomie is aan deze voorwaarde wel voldaan, zodat deze zorg per 1 januari 2017 onderdeel is van het basispakket. Wel gaan er randvoorwaarden gelden voor de toepassingen. Van de nog niet afgeronde voorwaardelijke toelatingstrajecten verlopen de onder drie, vijf en elf genoemde trajecten goed en zijn in de afrondingsfase. De voortgang bij de onder zes, negen, tien en twaalf genoemde onderwerpen is tot nog toe goed tot redelijk. Het dertiende traject is pas op 1 oktober gestart en loopt dus nog niet erg lang. Alleen bij de onder vier¹, zeven² en acht³ genoemde trajecten verloopt de inclusie niet naar verwachting. Mogelijk dat wij in de toekomst de minister zullen verzoeken om een verlenging van de duur van deze trajecten. Maar op dit moment wachten wij de ontwikkeling (o.a. inclusiesnelheid gedurende 2017; additionele gegevens over behandel-effect of behandelduur van de voorwaardelijk toegelaten interventie) af.

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 (t.o.v. de standaardbehandeling). In dit rapport geeft het Zorginstituut kort een overzicht van nieuwe knel- en aandachtspunten die gedurende 2016 in de uitvoering van de VT-trajecten aan het licht zijn gekomen. Recent heeft de minister van VWS aangekondigd dat zij voornemens is om de huidige voorwaardelijke pakkettoelating te vervangen door een beter toegankelijke en meer effectieve subsidieregeling gericht op onderzoek naar nieuwe, veelbelovende en pakketwaardige interventies.⁴

¹ Autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn.

² Tumor infiltrerende lymfocyten bij melanoom stadium IIIc en IV.

³ Borstreconstructie met autologe vet transplantatie na borstkanker.

⁴ 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 de minister van 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 2016 gaande waren. Het gaat dan om de 13 interventies die de minister van VWS tussen 1 januari 2013 en 31 december 2016 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 de voorwaardelijke toelating (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 voorwaardelijke toegelaten zorg. Verder betekent de voorwaardelijke toelating tot het basispakket dat zorgverzekeraars verantwoordelijk zijn voor de uitvoering. Alhoewel het aantal patiënten dat deelneemt aan een VT-traject relatief beperkt is, ondervinden de zorgverzekeraars, NZa en de onderzoeksgroepen wel een grote administratieve belasting. In dit rapport geven wij een overzicht van de knel- en aandachtspunten die gedurende 2016 (op)nieuw in de uitvoering van de VT-trajecten aan het licht zijn gekomen. Wij zien op basis van deze punten onvoldoende mogelijkheden voor substantiële verbeteringen. Dit komt overeen met de conclusie van een recente gespreksronde tussen VWS en bij de voorwaardelijke toelating betrokken partijen⁵.

De opbouw van dit rapport is als volgt. In hoofdstuk 1 gaan wij kort in op de achtergrond van voorwaardelijke toelating tot het basispakket. 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. In hoofdstuk 4 staat het kostenbeslag voor kalenderjaar 2016. In hoofdstuk 5 geven wij kort een overzicht van de knel- en aandachtspunten verbonden aan het instrument voorwaardelijke toelating. Hoofdstuk 6 bevat de 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 VWS.

⁵ 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>

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 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'. Zorginstituut Nederland heeft als taak om te verduidelijken, desgewenst, of zorg voldoet aan dit criterium.⁶ 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 mogelijk veelbelovend is. Met name dus als het gaat om potentieel veelbelovende zorg kan het van belang zijn om door middel van een tijdelijke vergoeding onder voorwaarden, te bevorderen dat het verzamelen van de benodigde gegevens over effectiviteit en kosteneffectiviteit voortvarend verloopt.⁷ Hierop kan dan vlot een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit van de interventie volgen, leidend tot continuering van de vergoeding in geval van een positief oordeel, of beëindiging ervan in geval van een negatief oordeel.

1.2 Vormgeving: voorwaardelijke toelating tot het basispakket

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.⁸ 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 de mogelijkheid heeft om – bij ministeriële regeling – zorg die niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch tijdelijk toe te laten tot het basispakket.⁹ Bedoeling is dat gedurende de periode van tijdelijke toelating gegevens worden verzameld over de (kosten)effectiviteit van de behandeling. Aan het einde van de periode van voorwaardelijke toelating kan dan op basis van de

⁶ De werkwijze van het Zorginstituut bij het beoordelen van de vraag of zorg voldoet aan dit criterium staat beschreven in het boekje 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', februari 2015. Te downloaden van www.zorginstituutnederland.nl.

⁷ Vaak gebruikte Engelse termen hiervoor zijn conditional reimbursement of coverage with evidence development.

⁸ Voorwaardelijke financiering in het kader van een verantwoord pakket. CVZ (huidige naam: Zorginstituut Nederland), Diemen. Publicatienr. 283, 2009. Zie 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.

⁹ 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.

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 is het Zorginstituut die deze beoordeling uitvoert.

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

Verplichting verzekerde: deelneming aan onderzoek

Beslist de minister van VWS 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.¹¹ Dit onderzoek bestaat in ieder geval uit een methodologisch hoogwaardige studie waarmee de effectiviteit van de interventie ten opzichte van de 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.¹² In de praktijk zal het hoofdonderzoek meestal uit een gerandomiseerd gecontroleerde trial (RCT) bestaan en zal het nevenonderzoek een observationele studie zijn die gestart wordt op het moment dat de RCT vol zit. In die periode is de voorwaardelijke toelating 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

Dossiers 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'). Verder is het mogelijk dat partijen in aansluiting op een negatief standpunt¹³ en op verzoek van het Zorginstituut een dossier 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)

¹⁰ Gereserveerd zijn de volgende bedragen voor:

- geneeskundige zorg: €12,5 miljoen in 2014 oplopend naar structureel €75 miljoen vanaf 2017.
- 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).

¹¹ 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.

¹² 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 van VWS.

¹³ 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 criteria¹⁴ 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 van VWS om het onderwerp als potentiële kandidaat aan te merken. Nadat de minister heeft besloten dat de betreffende interventie een potentiële kandidaat is, wordt 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.¹⁵ Dit vindt maximaal vier keer per jaar plaats. Vanaf de ingangsdatum¹⁶ 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 van de klankbordgroep te organiseren, waaraan de contractspartijen deelnemen. Aan deze bijeenkomst nemen vertegenwoordigers van de zorgverzekeraars (ZN), het Zorginstituut en ZonMw als waarnemers deel. In de bijeenkomsten wordt de voortgang gerapporteerd en worden alle bijzonderheden (incl. nieuwe publicaties van de resultaten van (inter)nationale onderzoeken) die zich voordoen besproken. Daarnaast wordt verwacht dat jaarlijks kosten en volume van de voorwaardelijk toegelaten zorg worden aangeleverd. Deze gegevens benut 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'.¹⁷ 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. De verplichting tot het opstellen van een convenant is overigens pas van toepassing op de VT-trajecten die in 2015 en daarna zijn gaan lopen.

¹⁴ 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 staat op onze website <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-oms/publicaties/brief/2016/05/24/voorwaardelijke-toelating-tot-het-basispakket-2018-bottom-up-procedurebrief>

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

¹⁶ Respectievelijk op 1 januari, 1 april, 1 juli en 1 oktober.

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

2 Totstandkoming voortgangsrapportage

De voortgangsrapportage betreft de VT-trajecten die in 2016 gaande waren. Het gaat dan om de dertien interventies die de minister van VWS tussen 1 januari 2013 en 31 december 2016 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket, te weten:

- 1 Behandeling van therapieresistente hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie;
- 2 Behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële thrombolyse;
- 3 Behandeling door middel van transluminale endoscopische step-up benadering van een geïnfecteerde pancreasnecrose;
- 4 Het verrichten van een autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn;
- 5 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie;
- 6 Behandeling met belimumab (Benlysta[®]) van volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit en met een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling;
- 7 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV;
- 8 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie;
- 9 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische dissectomie;
- 10 Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie;
- 11 Behandeling met Fampyra[®] bij volwassen patiënten met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale;
- 12 Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie;
- 13 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage.

Zoals eerder gezegd, is er per VT-traject een klankbordgroep geïnstalleerd 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 de voortgangsrapportage in 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, achtergrondinformatie;
- informatie over en voortgang van hoofdonderzoek en eventueel nevenonderzoek;
- ontwikkelingen in de internationale literatuur;
- commentaar van de onderzoeksgroep;
- conclusie en consequentie(s).

Verder hebben wij in bijlage 1 meer achtergrondinformatie over de aandoening en meer informatie over het hoofd- en nevenonderzoek opgenomen.

Wij hebben 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. Indien nodig, hebben wij naar aanleiding van de opmerkingen in de consultatieronde aanpassingen in de tekst aangebracht. De Raad van Bestuur van het Zorginstituut heeft de voortgangsrapportage vastgesteld en uitgebracht aan de minister van VWS.

3 De voorwaardelijke toelatingstrajecten

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de voortgang van de 13 VT-trajecten die in 2016 gaande waren. Twee VT-traject (renale denervatie bij therapieresistente hypertensie en intra-arteriële thrombectomie bij een herseninfarct) zijn inmiddels afgerond. Wij beperken ons daarom bij deze onderwerpen tot een korte beschrijving van de eindbeoordeling en afwikkeling van dit traject.

3.2 Behandeling van therapieresistente essentiële hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie

In 2013 heeft de minister (percutane) renale denervatie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van therapieresistente hypertensie. De voorwaardelijke toelating liep tot 1 januari 2017.

Tijdens de periode van voorwaardelijke toelating zijn verschillende RCT's, waaronder de aan de voorwaardelijke toelating gekoppelde Nederlandse RCT (Sympathy), uitgevoerd naar de effectiviteit van de betreffende interventie bij patiënten met therapieresistente hypertensie. Het Zorginstituut heeft op basis van deze resultaten geconcludeerd dat de toevoeging van renale denervatie bij therapieresistente hypertensie aan de gebruikelijke behandeling geen klinisch relevante meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling alleen. Dit betekent dat de behandeling met (percutane) renale denervatie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', oftewel dat renale denervatie niet bewezen effectief is bij deze groep patiënten.

Consequentie van het vervallen van de voorwaardelijke toelating tot het basispakket en het negatieve standpunt is dat de behandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie vanaf 1 januari 2017 niet langer ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. Voor nieuwe behandeltrajecten, d.w.z. patiënten met therapieresistente hypertensie die op of na 1 januari 2017 behandeld willen worden met renale denervatie, heeft dit standpunt in ieder geval 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.

Een uitgebreide beschrijving van de voorgeschiedenis van dit VT-traject en de beoordeling door het Zorginstituut op basis van de verzamelde gegevens is terug te vinden in het standpunt 'Renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie' van 5 december 2016.¹⁸

3.3 Behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële thrombolysie

In 2013 heeft de minister intra-arteriële thrombectomie (IAT) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van een acuut herseninfarct. De voorwaardelijke toelating liep tot 1 januari 2017.

Tijdens de periode van voorwaardelijke toelating zijn verschillende RCT's, waaronder de aan de voorwaardelijke toelating gekoppelde Nederlandse RCT (MR CLEAN

¹⁸ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2016/12/05/renale-denervatie-bij-therapieresistente-essentielle-hypertensie>

studie), uitgevoerd naar de effectiviteit van de betreffende interventie bij patiënten met een acuut herseninfarct. Het Zorginstituut heeft op basis van deze resultaten geconcludeerd dat de toevoeging van intra-arteriële behandeling van een acuut herseninfarct (CVA) aan de gebruikelijke behandeling een klinisch relevante meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling alleen. Dit betekent dat de behandeling met IAT voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Een uitgebreide beschrijving van de voorgeschiedenis van dit VT-traject en de beoordeling door het Zorginstituut op basis van de verzamelde gegevens is terug te vinden in het standpunt 'Intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct' van 21 december 2016.¹⁹

Consequentie van het positieve standpunt is dat de behandeling bij patiënten met een acuut herseninfarct vanaf 1 januari 2017 ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. De interventie is echter hoogcomplex en stelt hoge eisen aan de organisatie van zorg. Bij het Zorginstituut zijn twijfels ontstaan of de in studieverband gevonden werkzaamheid en veiligheid ook in de dagelijkse praktijk gehaald kan worden.¹⁹ Rekening houdende met de complexiteit van de behandeling en de ingrijpendheid van de reorganisatie van CVA-zorg die naar de mening van het Zorginstituut nodig is om veilige en effectieve inzet van IAT te kunnen garanderen, en meewegende dat deze organisatie niet op korte termijn is te realiseren, is het Zorginstituut van mening dat er een tijdelijke overgangssituatie gerealiseerd moet worden. Tijdens de overgangssituatie dient de huidige structuur gehandhaafd te worden. Oftewel, voorlopig alleen de IAT behandeling uit te laten voeren in de MR CLEAN participerende centra, voor zover zij goede en veilige zorg hebben geleverd. Een uitzondering hierop kan worden gemaakt, als een bepaalde geografische regio op dit moment aantoonbaar onvoldoende bereikbaar is, en centra toegevoegd moeten worden om acceptabele aanrijtijden te kunnen bewerkstelligen.

De minister heeft in haar brief²⁰ van 23 december 2016 hierop gereageerd. Zij vindt het niet wenselijk dat IAT, zonder nader ingevulde randvoorwaarden, breed in Nederland gaat worden toegepast. Zolang de kwaliteitscriteria nog niet zijn vastgesteld, heeft de minister een zwaar beroep gedaan op alle betrokken partijen om de volgende stappen te volgen:

- de status quo te handhaven en de uitvoering van de IAT te beperken tot de MR CLEAN centra;
- zorgverzekeraars in hun inkoopbeleid rekening houden met de aanbevelingen die het Zorginstituut doet;
- versnelt en op korte termijn, onder regie van het Zorginstituut, afspraken maken over (het aanscherpen van) de kwaliteitscriteria voor IAT om de kwaliteit te kunnen borgen.

Indien de aangescherpte kwaliteitscriteria en aanvullende regionale afspraken niet voor 1 juni 2017 tot stand komen of onvoldoende medisch verantwoord blijken, zal de minister een vergunningsplicht op grond van de Wet op bijzondere medische verrichtingen (Wbmv) inzetten om alsnog tot een kwalitatief verantwoorde en doelmatige implementatie en transparantie van deze nieuwe zorg te komen.

Op dit moment zijn betrokken partijen hard aan de slag met dit onderwerp.^{21,22}

¹⁹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2016/12/21/intra-arteriele-behandeling-van-het-acute-herseninfarct>

²⁰ https://www.neurologie.nl/files/1114/8396/6596/Brief_minister_inzake_IAT.pdf

²¹ <https://www.neurologie.nl/publiek/nieuws/actueel/standpunt-zorginstituut-intra-arteriele-behandeling-van-het-acute-herseninfarct>

²² In de reactie van de Federatie van Medisch Specialisten staat de zienswijze van de betrokken beroepsverenigingen.

3.4 **Behandeling door middel van transluminale endoscopische step-up benadering van een geïnfecteerde pancreasnecrose**

De endoscopische step-up benadering is van 1 januari 2014 tot 1 januari 2018 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose.

In Nederland krijgen ongeveer 210 patiënten per jaar deze aandoening. Het gaat vaak gepaard met langdurige opname op de intensive care en hoge kosten.

3.4.1 *Voortgang hoofdonderzoek (TENSION) en nevenonderzoek*

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek TENSION wordt de effectiviteit van de endoscopische step-up benadering vergeleken met de chirurgische step-up benadering bij patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose. Het benodigde aantal patiënten voor het hoofdonderzoek van 98 is inmiddels bereikt en al deze patiënten hebben hun follow-up afgerond. De onderzoekers hebben op 6 februari 2017 het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut en ZonMw ingediend. Het Zorginstituut is op dit moment aan het beoordelen of de behandeling voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het streven is om deze beoordeling voor 1 september 2017 af te ronden. Het door het Zorginstituut geschreven standpunt zal dus ruimschoots gepubliceerd worden voor de geplande einddatum van het voorwaardelijke toelatingstraject (31 december 2017).

In maart 2015 is gestart met de inclusie van patiënten in het (niet-gerandomiseerde) nevenonderzoek. Het totaal aantal geïncludeerde patiënten bedroeg op 31 december 2016: 46 patiënten.

3.4.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Er zijn volgens de onderzoekers geen nieuwe studies van voldoende kwaliteit verschenen op het gebied van de endoscopische step-up behandeling t.o.v. chirurgische step-up benadering bij patiënten met geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis.

3.4.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

Het manuscript van de TENSION trial is geschreven en ter beoordeling ingestuurd naar een vooraanstaand internationaal tijdschrift. Vanwege de start van de POINTER trial²³ - welke betrekking heeft op de timing van eerste drainage - is het aantal te includeren patiënten in het nevenonderzoek beperkt. Het uitvoeren van de POINTER trial als 'vervolg'-studie zorgt voor continuïteit in de bereikte centralisatie en specialisatie binnen de TENSION trial.²⁴

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

De resultaten van de TENSION trial zijn begin 2017 beschikbaar gekomen. Het Zorginstituut streeft er naar om voor 1 september 2017 een standpunt te publiceren waarin staat of de behandeling voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het is dus hoogstwaarschijnlijk dat het VT-traject eerder dan gepland (31 december 2017) wordt afgerond en dat de voorwaardelijke toelating van de zorg

²³ POINTER: postponed or immediate catheter drainage of infected necrotizing pancreatitis. In de PIONTER-trial wordt de huidige strategie van zo lang mogelijk uitstellen van katheterdrainage vergeleken met een directe drainage strategie in patiënten met geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis. De drainage kan zowel endoscopisch (VT) als chirurgisch zijn. Dit hangt af van de locatie van de vochtcollectie, de mate van kapselvorming rond de vochtcollectie en de voorkeur van de behandelend arts.

²⁴ De behandeling blijft toegankelijk voor patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose, ofwel via de observationele studie of wel via de POINTER-studie. Overigens is het zo dat endoscopische en percutaan-chirurgische step-up interventies bij de deelnemende patiënten aan de POINTER-studie door de lokale afdeling/het deelnemend centrum worden betaald. De zorg aan patiënten in de POINTER-studie komt niet ten laste van de basisverzekering.

eerder kan worden beëindigd. Zodra dit aan de orde is, zullen wij daarover aan de minister advies uitbrengen.

3.5 Het verrichten van een autologe stamceltransplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn

Autologe stamceltransplantatie is van 1 januari 2014 tot 1 januari 2018 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met ernstige, therapie-refractaire ziekte van Crohn. De ziekte van Crohn is een chronische inflammatoire darmziekte, waarbij ontstekingen in vrijwel elk deel van het maagdarmstelsel kunnen ontstaan.

Patiënten komen in aanmerking voor autologe stamceltransplantatie als zij 'uitbehandeld' zijn, d.w.z. in het geval dat patiënten niet (meer) reageren op de gangbare medicamenteuze therapie en chirurgie geen optie is door het risico op zgn. short-bowel syndroom. In 2012 schatte de onderzoeksgroep dat gedurende het VT-traject 10 tot 20 patiënten aan het hoofdonderzoek zouden deelnemen.

3.5.1 Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoek

In een prospectieve niet-vergelijkende studie wordt de effectiviteit van autologe stamceltransplantatie bepaald bij patiënten met refractaire morbus Crohn die 'uitbehandeld' zijn. In juni 2016 is de onderzoeksgroep met de inclusie in het hoofdonderzoek gestopt, omdat zij het anders niet zouden redden om op tijd het eindverslag²⁵ bij het Zorginstituut en ZonMw in te leveren. Op dat tijdstip waren er 4 patiënten geïncludeerd. Dit aantal was minder dan geïncipieerd (10-20 patiënten).

Nadat de inclusie van het hoofdonderzoek is gestopt, is de inclusie van het nevenonderzoek gestart. Het totaal aantal geïncludeerde en behandelde patiënten bedroeg op 31 december 2016: 2. Daarnaast zijn er nog 2 patiënten geïncludeerd die in januari 2017 getransplanteerd zullen worden.

3.5.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Eind 2015 zijn de resultaten van een internationaal, gerandomiseerd onderzoek (de ASTIC trial [Hawkey et al., 2016]) gepubliceerd. In deze studie werd geen significant verschil in ziekteremissie (primaire uitkomstmaat) gevonden tussen behandelde en niet behandelde patiënten met refractaire morbus Crohn (n=45). Echter, bij (sommige) secundaire uitkomstmaten²⁶ (o.a. afname van de ziekteactiviteit) werd wel een significant verschil gevonden. De onderzoekers hebben naar aanleiding van deze publicatie een melding gedaan bij de METC. Het oordeel van de METC was als volgt: op basis van de (huidige) strikte selectiecriteria en strikte procedures, mag het uitvoeren van stamceltransplantaties bij patiënten met de ziekte van Crohn gecontinueerd worden.

Na publicatie van de ASTIC trial is er een 'letter to the editor' gepubliceerd (Burt et al., 2016). Hierin werd het onderzoek bekritiseerd voor het gebruik van een complexe (en zeer strikte) primaire uitkomstmaat die niet eerder gebruikt is in voorafgaande studies. Verder is de mobilisatie met een onnodig hoge toxische dosering cyclofosfamide uitgevoerd, waardoor veel infectieuze bijwerkingen voorkwamen in de therapiegroep. Ook werd in deze letter opgemerkt dat de (placebo) controlegroep met cyclofosfamide behandeld was, wat een gunstig effect kan hebben op de ziekteactiviteit.

²⁵ In het eindverslag moeten de resultaten van het hoofdonderzoek verwerkt worden.

²⁶ Sommige van deze secundaire eindpunten zijn in andere studies gebruikt als primaire uitkomstmaten (o.a. ziekteactiviteit).

3.5.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoeksgroep heeft aangegeven dat het hoofdonderzoek vertraagd is door: de onderhandeling tussen de deelnemende ziekenhuizen over de behandeling van de patiënten, het beschikbaar komen van een nieuw geneesmiddel (vedolizumab) en de tijdelijke inclusiestop (naar aanleiding van de resultaten van de ASTIC trial). De onderzoeksgroep wil een verzoek bij het Zorginstituut indienen voor verlenging van het VT-traject. Met een verlenging van het VT-traject zou de onderzoeksgroep in de gelegenheid worden gesteld om het minimaal benodigde aantal patiënten (n=10) te kunnen includeren in het hoofdonderzoek.

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

Het geplande aantal geïncludeerde patiënten in het hoofdonderzoek is niet gehaald. Dit terwijl er op dit moment 4 patiënten deelnemen aan het nevenonderzoek. Indien het behandelingseffect gunstig lijkt bij de deelnemers aan het hoofdonderzoek, dan zou verlenging van het VT-traject mogelijk aan de orde zijn. Op dit moment zijn deze resultaten echter nog niet bekend. Het Zorginstituut heeft de onderzoeksgroep laten weten dat wij deze resultaten nodig hebben om te kunnen beslissen of wij de minister willen adviseren om dit VT-traject te verlengen. De onderzoeksgroep dient deze resultaten uiterlijk voor 7 maart 2017 bij het Zorginstituut in te dienen. Daarna zal het Zorginstituut z.s.m. beslissen of wij de minister willen adviseren om dit VT-traject met maximaal 1 jaar te verlengen. Indien het VT-traject niet verlengd wordt, dan dient de onderzoeksgroep voor 1 juli 2017 het eindverslag en actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut in te dienen.

3.6 **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 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 750 in aanmerking komen voor adjuvante HIPEC.

3.6.1 *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. Op 31 december 2016 bedroeg het totaal aantal inclusies 197 van de benodigde ~200²⁷ patiënten. Er zijn nog 3 maanden over voor de inclusie van de overige patiënten. Zodra de laatste patiënt in het onderzoek geïncludeerd is, zal de follow-up periode van 18 maanden starten.

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

²⁷ 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.

- 3.6.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*
Recentelijk zijn er twee gematchte cohortseries gepubliceerd (Sammartino et al., 2014 en Baratti et al., 2016). In het artikel van Sammartino et al. werden de langetermijneffecten²⁸ gepresenteerd van adjuvante HIPEC gecombineerd met profylactische orgaanresectie bij 25 patiënten met een T3-4 mucineus of zegelringcel coloncarcinoom. In deze studie kregen patiënten in de interventie- (studie)arm HIPEC²⁹ en vervolgens adjuvante systemische chemotherapie en in de controle-arm alleen adjuvante systemische chemotherapie. In de controlegroep had 28% van de patiënten peritoneaal metastasen en in de adjuvante HIPEC groep 4% ($p < 0,03$). In de studie van Baratti et al. werden de veelbelovende resultaten van een behandeling met adjuvante HIPEC³⁰ en profylactische orgaanresectie bevestigd. Aan deze studie namen 22 patiënten met een T4 colorectaal carcinoom of een colorectaal carcinoom met reeds minimale (gereseceerde) peritoneale ziekte deel. De 5-jaars incidentie van peritoneaal metastasen was 9,3% versus 42,5% ($p < 0,004$). Echter, door de kleine omvang van de studies en mogelijk verschillen in uitgangswaarde, kunnen geen definitieve conclusies getrokken worden over het behandelingseffect ondanks de veelbelovende resultaten.
- 3.6.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*
De aanvankelijke groepsgrootte van 176 patiënten is uitgebreid doordat circa 10% van de patiënten in de HIPEC-arm al bij exploratie peritoneaal metastasen had en daardoor geen adjuvante HIPEC kon ondergaan. 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 geïnccludeerd moeten worden. Het percentage patiënten met peritoneaal metastasen is dus nu al 10% in de interventie-arm. Dit is hoger dan verwacht. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn snelle tumorprogressie of gemiste metastasen ten tijde van de primaire resectie. Het is te verwachten dat dergelijke patiënten ook in de controle-arm zitten, maar dit zal pas duidelijk worden na de 18 maanden second look laparoscopie. Door de vroegdetectie in de interventie-arm kunnen patiënten met peritoneaal metastasen direct (en dus sneller) behandeld worden met cytoreductieve chirurgie en HIPEC. Hierdoor ontstaat een paradoxaal verschil tussen de studiearmen. In de analyses (intention to treat) zal hier rekening mee worden gehouden, want de verwachting is dat de vroegdetectie en daaropvolgend eerdere behandeling een positief effect kan hebben op de 5-jaarsoverlevingsresultaten.
- 3.6.4 *Conclusie m.b.t. de voortgang*
Het aantal inclusies in het hoofdonderzoek verloopt goed. De verwachting is dat een iets eerder dan verwacht (1 april 2017) het benodigde aantal patiënten geïnccludeerd zal zijn in het hoofdonderzoek. Zodra de resultaten van de COLOPEC trial beschikbaar komen, zal het Zorginstituut – 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 gepaard zal moeten gaan met een aantal waarborgen van de beroepsgroep. Dat betreft een set van kwaliteitseisen voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren en een indicatieprotocol waarin omschreven staat welke patiënten in aanmerking komen voor de interventie.
- 3.7 **Behandeling met belimumab (Benlysta®) van volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit en met een geschiedenis van**

²⁸ Kotetermijneffecten waren al eerder gepubliceerd in een ander artikel.

²⁹ HIPEC bestond uit oxaliplatin.

³⁰ HIPEC bestond uit cisplatine en MMC.

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 per jaar in aanmerking zou kunnen komen voor de behandeling met belimumab.

3.7.1 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 2016 bedroeg het totaal aantal inclusies 15 van de benodigde 84 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (48 patiënten). De oorzaak van het achterblijven van de patiënteninclusie is dat minder patiënten dan gedacht voldoen aan de inclusiecriteria.

Om de data van het DAiRE register aan te vullen, zal de onderzoeksgroep de data aanvullen met een Duits register (OBSERVE). In dit register zitten de gegevens van 102 Duitse patiënten waarvan 44 patiënten voldoen aan de VT inclusiecriteria. De data van deze 44 patiënten zal meegenomen worden in de analyses.

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

3.7.2 Ontwikkeling in de internationale literatuur

Resultaten van de subcutane toedieningsvorm van belimumab zijn beschikbaar gekomen. De resultaten van de fase III studie naar belimumab subcutaan (BLISS-SC) zijn in lijn met de eerdere klinische studies. De SRI respons was 60,8% met belimumab vs. 48,5% met placebo ($p=0,0011$); in de populatie met hoge ziekteactiviteit was de SRI respons 64,4% met belimumab vs. 47,2% met placebo ($P=0,0014$). Publicatie in peer-reviewed journal wordt binnenkort verwacht; de resultaten zijn wel al opgenomen in het GSK Clinical study register (www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112341).

Recent zijn ook de resultaten bekend gemaakt van een fase III studie met de intraveneuze toediening van belimumab bij SLE patiënten uit Noordoost Azië. De SRI respons was 54,3% met belimumab vs. 40,1% met placebo ($p<0,0001$). De studie zal in de peer-reviewed literatuur worden gepubliceerd; de resultaten zijn wel al opgenomen in het GSK Clinical study register (<https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113750>). Deze studie is de vierde fase III studie naar de veiligheid en effectiviteit van belimumab; in alle vier studies werd het primaire eindpunt van de studie behaald.

3.7.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep verwacht dat, met het achterblijvende aantal patiënten dat in het kader van het VT traject met belimumab wordt behandeld, er niet voldoende power zal zijn om de hoofdvraagstelling van het onderzoek te kunnen beantwoorden. Echter, sinds de start van het VT traject zijn andere databronnen opgeleverd die de evidence gaps invullen. Deze databronnen zijn onder meer nieuwe interventionele data (BLISS-SC studie, $n=836$) en aanvullende observationele data uit het buitenland (OBSERVE studie, $n=44$). De BLISS-SC studie ondersteunt de registratie-aanvraag voor de subcutane toediening van belimumab, conform het huidige EMA label. Afhankelijk van de beoordeling door de EMA, wordt goedkeuring

voor de subcutane toedieningsvorm in Q3/Q4 2017 verwacht.

3.7.4

Conclusie m.b.t. de voortgang

De inclusie is op gang gekomen, maar loopt achter op de planning. De partijen hebben maatregelen genomen om het benodigde aantal patiënten te behalen (aanleveren data van Duits register en deelname van een nieuw ziekenhuis aan het onderzoek (Maasstad ziekenhuis)).

Na registratie van de subcutane toedieningsvorm zal de fabrikant – zo is het voornemen – het Zorginstituut om een beoordeling vragen van de subcutane toedieningsvorm en een herbeoordeling vragen van de intraveneuze toedieningsvorm³¹. Mocht de herbeoordeling van intraveneuze toedieningsvorm positief uitpakken en de conclusie zijn dat de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', dan zal er geen reden meer zijn voor de huidige voorwaardelijke toelating. Wij zullen te gelegener tijd – als daar aanleiding voor is – de minister hierover van advies dienen. Vooralsnog wachten wij de verdere ontwikkelingen af.

3.8

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% voor ipilimumab tot ongeveer 30% voor nivolumab / pembrolizumab en 50% voor de combinatie nivolumab+ipilimumab. Deze combinatiebehandeling gaat echter gepaard met ernstige toxiciteit.

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, namelijk 50 tot 70 patiënten per jaar.

3.8.1

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 2016 bedroeg het totaal aantal inclusies 33 van de benodigde 168 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (minimaal 55 patiënten). Dit is mede doordat een behandelcentrum in Engeland niet (meer) deelneemt aan het onderzoek en patiënten eerst de behandeling met nivolumab of pembrolizumab moesten hebben gehad.

In Nederland zijn 22 patiënten van de benodigde 56 tot 100 patiënten geïncludeerd. Ook dit aantal loopt achter op de planning. De oorzaken van het achterblijven van de patiënteninclusie in Nederland zijn het lage aantal verwijzingen door andere centra, de leeftijdsgrens (max. 70 jaar) en de beschikbare combinatiebehandeling met ipilimumab + nivolumab. De onderzoeksgroep verwacht dat zij dit VT-traject kunnen afronden binnen 7 jaar.

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

³¹ Dit kan op basis van gegevens over de farmacokinetiek en – dynamiek.

3.8.2 *Ontwikkeling in de internationale literatuur*

In 2016 presenteerden onderzoekers van het Herlev hospital (Denmark) fase I/II resultaten van 25 patiënten met uitgezaaid melanoom stadium IV die behandeld zijn met hoge dosis chemotherapie gevolgd door TIL en IL2. Een objectieve respons werd gezien in 10 van de 24 (42%) patiënten: 3 complete en 7 partiële respons. Elf patiënten hadden stabiele ziekte voor 4-6 maanden en de overige 3 ervaarden vroege progressie. Mediane progressievrije overleving was 3,9 maanden en mediane overleving was 28,1 maanden, waarbij 12 patiënten op het moment van follow-up³² nog in leven waren (50%). De 1 en 3 jaar overleving ratio's zijn daarmee respectievelijk: 72% en 40,8%. (Andersen et al., 2016). Deze resultaten zijn in lijn met de eerdere gepubliceerde resultaten van fase I/II studies.

In Nederland is een eerste kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd met de vergelijking TIL en ipilimumab. De conclusie is, gebaseerd op de huidige literatuur (fase II data voor de TIL, fase III data voor ipilimumab), dat de TIL behandeling kosteneffectiever is dan ipilimumab. Doordat de analyse gebaseerd is op gegevens uit de literatuur, zijn deze resultaten nog omringd met enige mate van onzekerheid. De resultaten zijn momenteel ingediend ter publicatie.

3.8.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoeksgroep heeft verschillende manieren aangepakt om de inclusiesnelheid te verhogen. Zo is de leeftijdsgrens verhoogd van 70 naar 75 jaar en kunnen patiënten met melanomen van onbekende primaire origine nu ook deelnemen aan de studie. Daarnaast is de onderzoeksgroep langs 4 melanoomcentra gegaan voor een persoonlijke presentatie over de TIL studie. De overige melanoomcentra worden in februari 2017 bezocht. Daaruit bleek o.a. dat de inclusie criteria nog steeds niet goed bekend zijn. Er zijn vervolgens zakkaartjes verstuurd naar alle centra en nieuwsbrieven verspreid. De TIL studie wordt nu ook op social media (facebook, linkedin, AVL website) verspreid. Daarnaast is de TIL studie op het afgelopen WIN-O symposium opnieuw toegelicht. Patiënten zullen verder via het melanoom forum (d.m.v. een enquête) benaderd worden om te onderzoeken in hoeverre de TIL bij hen bekend is.

De onderzoeksgroep verwacht dat het aantal patiënten dat voor TIL in aanmerking komt in de komende jaren niet verder zal afnemen, aangezien de behandelingsmodaliteiten nu niet snel meer zullen veranderen. Zij overwegen sterk om een verzoek in te dienen voor verlenging van het VT-traject, omdat deze studie wereldwijd uniek is en de TIL studie de enige optie is om deze behandelingsmogelijkheid voor lange tijd in Nederland beschikbaar te krijgen voor deze patiëntenpopulatie. Volgens de onderzoeksgroep zijn de resultaten van behandeling met ipilimumab na falen van nivolumab of pembrolizumab niet erg positief en is er een duidelijk behoefte aan betere behandelopties.

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

De inclusie voor het onderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating van TIL bij volwassen patiënten met inoperabel melanoom stadium IIIC of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom verloopt vanwege een aantal redenen niet goed. Indien de huidige inclusiesnelheid (12 patiënten per jaar³³) niet verbetert, dan is het zelfs binnen de maximale termijn (7 jaar) niet mogelijk om dit VT-traject af te ronden. In de aankomende 6 maanden zal het Zorginstituut monitoren of de benodigde inclusiesnelheid (~35 patiënten per jaar) behaald kan worden. Op dit moment verwachten wij namelijk nog dat het aantal inclusies in 2017 kan aantrekken door de inspanningen van de onderzoeksgroep en willen wij de ontwikkelingen voorlopig afwachten. Als de inclusiesnelheid in de aankomende 6 maanden echter niet

³² Patiënten werden 47 maanden gevolgd, met een mediane follow-up van 28.1 maanden.

³³ Data van kalenderjaar 2016.

voldoende aantrekt, dan zullen wij de minister adviseren om dit VT-traject vroegtijdig te beëindigen.

3.9 **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 een borstreconstructie na een borstverwijderingsoperatie ter behandeling van borstkanker. AFT betreft een nieuwe borstreconstructietechniek waarbij gebruik wordt gemaakt van eigen vetcellen als transplantaat in de borst.

Jaarlijks krijgt circa 2.000 vrouwen een borstreconstructie na borstampuatie.

3.9.1 *Voortgang hoofdonderzoek (BREAST trial)*

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek wordt de behandeling AFT³⁴ vergeleken met die met de standaardbehandeling (borstimplantaten) bij patiënten die een borstverwijderingsoperatie hebben gehad ter behandeling van borstkanker. Op 31 december 2016 bedroeg het totaal aantal inclusies 66 van de benodigde 196 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (124 patiënten). De redenen voor het achterblijven van de patiënteninclusie zijn o.a:

- de 4 maanden durende opstartfase van het onderzoek. Deze fase kon niet eerder gestart worden door het ontbreken van onderzoeksfinanciering³⁵;
- wisselingen van hoofdonderzoekers van 2 centra en reorganisatie in één centrum waardoor uitvoerbaarheid studie tijdelijk verstoord werd;
- achterlopend aantal (verwachte) verwijzingen uit de rest van het land;
- afname vraag naar (silicone) prothese reconstructies (controlebehandeling) door negatieve berichten in de media. Hierdoor zijn minder vrouwen dan verwacht geschikt voor deelname aan de studie (vanwege de loting tussen AFT en protheses).

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht. De reden hiervoor is dat AFT vooralsnog niet bewezen (kosten)effectief is t.o.v. huidige alternatieve reconstructietechnieken én er voldoende aanbod is van alternatieve reconstructietechnieken die voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Daarom wil de onderzoeksgroep terughoudend zijn met het op ruime schaal aanbieden van AFT.

3.9.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Recente review van de literatuur (1 december 2016) liet geen nieuwe studies zien die AFT voor volledige borstreconstructie hebben onderzocht. Vooralsnog is de BREAST trial de eerste prospectieve gerandomiseerde studie in de wereld over dit onderwerp.

3.9.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

Momenteel ziet de onderzoeksgroep een stabiele instroom van patiënten in de afgelopen maanden, welke geleidelijk lijkt toe te nemen. Dit komt waarschijnlijk door de intensieve informatie-voorziening en presentaties door de onderzoeksgroep, waardoor er meer belangstelling is ontstaan bij verwijzers en patiënten. De ervaringen met de BRAVA-AFT behandeling zijn tot nu toe zeer positief en enkele vrouwen hebben hun (complete) behandeling afgerond. De eerste resultaten zullen binnenkort tijdens het landelijke voorjaarscongres van de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC) gepresenteerd worden om zo andere behandelaren enthousiast te maken over deze techniek en te stimuleren om meer patiënten door te verwijzen.

³⁴ In het onderzoek kan met AFT alleen cupmaat A tot C worden geconstrueerd.

³⁵ ZonMw mag pas onderzoeksfinanciering geven als het VT-traject van start gaat.

Ten slotte, geeft de onderzoeksgroep aan dat er gemiddeld een grotere hoeveelheid vetweefsel per AFT sessie getransplanteerd kan worden dan voorheen gedacht. Hierdoor zou de gemiddelde behandelduur 5 maanden korter kunnen worden, waardoor er meer tijd ontstaat voor het includeren van patiënten in het hoofdonderzoek. Hiermee zou een gedeelte van de achterstand in het aantal inclusies ingehaald kunnen worden. Mogelijk is een kleine verlenging (bv. 6 maanden) van de duur van dit VT-traject wel noodzakelijk om dit onderzoek goed te kunnen afronden.

3.9.4

Conclusie m.b.t. de voortgang

De inclusie voor het onderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating van AFT loopt vanwege een aantal redenen achter op schema. Mogelijk dat in het aankomend jaar de achterstand nog (gedeeltelijk) ingehaald kan worden; mede doordat de gemiddelde behandelduur korter is dan verwacht. Op dit moment wachten wij de verdere ontwikkelingen af, omdat wij verwachten dat de inclusie in 2017 aan zal trekken door de inspanningen van de onderzoeksgroep. In 2017 zullen wij het aantal inclusies en de gemiddelde behandelduur nauwlettend blijven volgen.

3.10

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 uit te voeren.

Hernia operaties worden jaarlijks bij circa 11.000 patiënten in Nederland uitgevoerd (meestal met open microdiscectomie).

3.10.1

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. Op 31 december 2016 bedroeg het totaal aantal inclusies ~180 van de benodigde 682 patiënten. Dit komt redelijk overeen met de planning (186 patiënten).

In het afgelopen jaar zijn 3 chirurgen in de PTED techniek getraind en nu voeren zij de PTED techniek uit onder supervisie van een ervaren PTED chirurg of opereren zij zelfstandig. De onderzoeksgroep verwacht binnen de resterende 17 maanden de overige patiënten te kunnen includeren.

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

3.10.2

Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Er is één nieuwe RCT verschenen waarin de effectiviteit van PTED is vergeleken met die van open microdiscectomie bij patiënten met LRS bij lumbale hernia (Gibson et al., 2016). In deze studie zijn 143 patiënten geïncludeerd en leek het effect van PTED vergelijkbaar met die van open microdiscectomie. Deze studie heeft volgens de onderzoeksgroep echter meerdere tekortkomingen. Zo is het een relatief kleine studie die in één kliniek is uitgevoerd door één chirurg met een bijzondere interesse in PTED (wat kan leiden tot performance bias en problemen bij de extrapolatie naar de Nederlandse situatie). Verder zijn er kleine afwijkingen t.o.v. het oorspronkelijke onderzoeksprotocol, namelijk bij een relatief hoog percentage patiënten ontbreken

de gegevens na 1 jaar follow-up (26% in de interventie-arm en 11% in de controle-arm), zijn de analyses zeer eenvoudig en was inclusietijd zeer lang (studie gestart in 2006). Daarnaast konden patiënten met niet-gesekwesteerde hernia's niet deelnemen aan het onderzoek en blijft het de vraag wat het behandelingseffect is bij deze patiëntengroep. Door deze tekortkomingen kunnen geen definitieve conclusies getrokken worden over het behandelingseffect van PTED t.o.v. de standaardbehandeling.

3.10.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

Het onderzoek verloopt volgens planning en naar wens. Het enige knelpunt is de declaratie van de PTED behandeling. De codes die NZa hanteert vanaf 2017 zijn anders dan de codes die in het convenant vermeldt staan. Het convenant zal daardoor moeten worden aangepast.

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

Het (kosten)effectiviteitsonderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating van PTED bij patiënten met lumbale hernia verloopt goed. Het geïncludeerde aantal patiënten in het hoofdonderzoek komt redelijk overeen met het geplande aantal.

3.11 **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 zou komen voor de behandeling met occipitale zenuwstimulatie.

3.11.1 *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 2016 bedroeg het totaal aantal gerandomiseerde patiënten: 25 van de benodigde 57 patiënten³⁶. Dit aantal loopt iets achter op de planning (35 gerandomiseerde patiënten in 2017). In totaal, zijn nu 112 van de 144 benodigde patiënten gerandomiseerd. De oorzaak dat de patiënteninclusie iets achter loopt, is het feit dat de contracten met zorgverzekeraars pas in medio mei zijn getekend. Hierdoor is er een vertraging opgetreden in het aantal getekende informed consents. De onderzoeksgroep kan nog niet met zekerheid zeggen dat binnen de resterende 12 maanden de overige patiënten gerandomiseerd zullen worden.

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

3.11.2 *Ontwikkeling in de internationale literatuur*

In 2016 zijn vier artikelen verschenen over de effectiviteit van occipitale zenuwstimulatie bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. In de observationele (niet-vergelijkende) cohort studie van

³⁶ Dit onderzoek betreft een voortzetting van een al lopend onderzoek. Voor de start van het VT-traject waren al 87 patiënten geïncludeerd en behandeld. In het VT-traject hoeven dus maar 57 patiënten behandeld te worden.

Fontaine et al. (2016) reduceerde 1 jaar na implantatie de aanvalsfrequentie met >30% bij 64% en met >50% bij 59% van de 44 patiënten. In 40% van de patiënten kon het medicatiegebruik worden verminderd. Daarnaast zijn in twee artikelen de lange termijn resultaten van de behandeling beschreven. In de studie van Magis et al. (2016) bleef occipitale zenuwstimulatie effectief bij de meeste patiënten, maar was gelijktijdig gebruik van preventieve medicatie vaak noodzakelijk. In de studie van Leone et al. (2016) werd 67% van de 30 patiënten geclassificeerd als een responder (reductie aanvalsfrequentie >50% per dag). In het artikel van de Coo et al. (2016) werd een zwangere patiënt beschreven bij wie ONS tijdens haar zwangerschap toepast werd. De zwangerschap verliep ongecompliceerd en een gezonde baby werd geboren. Ondanks de veelbelovende resultaten kunnen nog geen definitieve conclusies getrokken worden over het behandelingseffect op basis van deze (relatief kleine) niet-vergelijkende studies.

3.11.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

In het begin van 2016 is er aanzienlijke vertraging opgetreden bij het tekenen van informed consent doordat de laatste contracten met zorgverzekeraars pas medio mei 2016 getekend konden worden. Dit was een belangrijke vertragende factor voor het effectueren van de financiering in het kader van het voorwaardelijk financieringstraject.

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

De inclusie voor het onderzoek verbonden aan de voorwaardelijke toelating van occipitale zenuwstimulatie loopt iets achter op schema. Op basis van de huidige inclusiesnelheid is het echter nog mogelijk om de benodigde patiënten voor 1 januari 2018 te includeren in het hoofdonderzoek. Daarom wachten wij op dit moment de verdere ontwikkelingen af, maar er bestaat een kans dat een relatief korte verlenging van dit VT-traject noodzakelijk is.

3.12 **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®³⁷ voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose (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 lopen³⁸. 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 2700 patiënten met MS in aanmerking zouden komen voor de behandeling gedurende de 2 jarige periode van voorwaardelijke toelating.

3.12.1 *Voortgang hoofdonderzoek (ENHANCE), nevenonderzoeken en registratietraject*

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 van 590 is bereikt en het merendeel van deze patiënten heeft hun follow-up inmiddels afgerond. In Nederland zijn 22 patiënten in 3 deelnemende

³⁷ Fampyra is voorwaardelijk toegelaten tot de markt door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). De EMA zal in 2017 beoordelen (waarbij o.a. de resultaten van de ENHANCE en LIBERATE studies gebruikt bij zullen worden) of het geneesmiddel een definitieve handelsvergunning kan krijgen.

³⁸ 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.

behandelcentra in ENHANCE ingesloten.

Ook het 1^{ste} nevenonderzoek (LIBERATE; n=5000 patiënten) is gestart. De verwachting in 2015 was dat ~600 Nederlandse patiënten aan dit onderzoek konden deelnemen.³⁹ 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 (conform het convenant) het 2^{de} nevenonderzoek (Het Fampyra Treatment Monitoring Program) gestart. Op 31 december 2016 bedroeg het totaal aantal geïncludeerde patiënten in het 1^{ste} en het 2^{de} nevenonderzoek respectievelijk 1.036 en 793 patiënten. Het aantal inclusies is hoger dan verwacht.

In november 2016 heeft de fabrikant (Biogen) de resultaten van het ENHANCE onderzoek ingediend bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). In januari/februari 2017 vindt de LIBERATE interim Database Lock plaats. In het 2^{de} kwartaal van 2017 zullen de interim LIBERATE resultaten door de fabrikant bij EMA worden ingediend. De fabrikant dient, voor 1 oktober 2017 of binnen 2 maanden na het verkrijgen van een positieve opinie van de CHMP, het eindverslag met daarin de resultaten van de onderzoeken en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut in te dienen.

3.12.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

De resultaten van de ENHANCE studie zijn in september 2016 gepresenteerd tijdens het ECTRIMS congres, maar nog niet gepubliceerd in een peer reviewed journal. In 2015 zijn reeds de resultaten gepubliceerd van zowel de ENABLE (MacDonell et al., 2015) als de MOBILE (Hupperts et al., 2015) onderzoeken. Aan deze twee studies hebben ook Nederlandse onderzoekers deelgenomen.

3.12.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De instroom in 2016 is boven verwachting van de onderzoeksgroep verlopen: niet alleen zijn er meer patiënten ingesloten dan verwacht, maar ook eerder dan verwacht. Dit laatste door een snelle opstart van deelnemende centra. Volgens de onderzoeksgroep geeft dit aan hoe groot de behoefte is van patiënten met MS voor een behandeling die mogelijk helpt bij de verbetering van het loopvermogen. Ook konden meer Nederlandse patiënten instromen in LIBERATE doordat de verwachte capaciteitsproblemen minder groot waren dan verwacht. De onderzoeksgroep verwacht, dat door het grotere aandeel van Nederlandse patiënten, een valide subgroepanalyse met alleen Nederlandse patiënten kan worden uitgevoerd. De onderzoeksgroep verwacht dat uiteindelijk 3.174 patiënten, in plaats van de oorspronkelijke raming van 2.690 patiënten zal deelnemen aan de onderzoeken.

Wat betreft declaratie door de centrale apotheek bij de zorgverzekeraars zijn er logistieke hordes geweest door onaangekondigde introductie van ZN formulieren per 1 mei 2016. Na verzameling (deels achteraf) van de vereiste ZN formulieren zijn vrijwel alle declaraties geaccordeerd, behalve door twee verzekeraars. Drie verzekeraars bleken achteraf voor de maanden april en mei 2016 een machtigingsvereiste te hebben ingesteld: door twee van deze verzekeraars zijn deze betreffende declaraties nog steeds niet geaccordeerd. Daarnaast bleek het voor meerdere zorgverzekeraars niet mogelijk om in hun declaratiesystemen de apotheekinkoopprijs te vervangen door de met VWS overeengekomen prijs. Door de centrale apotheek wordt in samenwerking met de betreffende zorgverzekeraars

³⁹ Deze aanname was gebaseerd op de verwachte maximale capaciteit van de deelnemende Nederlandse centra (20 tot 25 deelnemende centra, 20 tot 30 patiënten per centrum) en de verwachtte instroom in andere landen.

gezocht naar een manier waarop het teveel betaalde kan worden gerestitueerd.

3.12.4

Conclusie m.b.t. de voortgang

De onderzoeken verlopen voorspoedig. Het aantal deelnemende patiënten is hoger en eerder bereikt dan verwacht, waardoor de kosten van dit VT-traject waarschijnlijk ook hoger zullen uitvallen dan van te voren was verwacht⁴⁰. Het Zorginstituut verwacht dat het eindverslag op tijd zal worden ingediend om voor 1 april 2018 een standpunt te kunnen publiceren waarin staat of de behandeling voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3.13

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. Op dit moment is er geen (niet-experimentele) vervolgbehandeling beschikbaar. Echter, ondanks dat de huidige behandeling (resectie) in opzet curatief is, is de kans groot (~50%) dat de kanker terugkomt met metastasen op afstand.

In Nederland worden 300 tot 350 nieuwe patiënten per jaar gediagnosticeerd met een melanoom stadium IIIB en IIIC.

3.13.1

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 2016 bedroeg het totaal aantal inclusies 7 van de benodigde 210 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning. De onderzoeksgroep verwacht echter binnen de resterende 21 maanden de overige patiënten te kunnen includeren.

3.13.2

Ontwikkelingen in de internationale literatuur

In de behandeling van stadium III melanoom hebben zich geen nieuwe ontwikkelingen voorgedaan. Wel zijn recent de overlevingsdata van de adjuvante ipilimumab studie gepubliceerd door Eggermont et al.⁴¹ Er werd een significant verschil in overleving gevonden na 5 jaar tussen de ipilimumab groep en de placebo groep (65% vs 54%). Echter, de behandeling met ipilimumab gaat gepaard met hoge toxiciteit; 54% van de patiënten in de ipilimumab groep ondervond graad 3-4 toxiciteit en 5 patiënten overleden ten gevolge van ipilimumab. Op basis van de recidief-vrije overleving was ipilimumab bij patiënten met inoperable of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom reeds goedgekeurd door de FDA en EMA. Vooralnog is er ook met de komst van de overlevingsdata geen goedkeuring voor ipilimumab bij patiënten met stadium IIIB of IIIC na complete resectie door de EMA. De onderzoeksgroep verwacht dat door de hoge toxiciteit de behandelaren zeer terughoudend zijn met de toepassing van ipilimumab in de adjuvante setting. Daardoor is de verwachting dat er voorlopig geen veranderingen zullen plaatsvinden in de huidige standaardbehandeling van het stadium IIIB en IIIC melanoom.

3.13.3

Commentaar van de onderzoeksgroep

Ten gevolge van de moeizame onderhandelingen met de zorgverzekeraars over vergoeding van de behandelkosten voor de patiënten in 2016 is de studie verlaat van start gegaan. Sinds 1 januari 2017 tot 28 februari 2017 zijn er nog eens 18 patiënten geïncludeerd. De onderzoeksgroep verwacht binnen de geplande 2 jaar en

⁴⁰ Geschatte kosten €6,6 miljoen. Terwijl het (huidige) budget dat VWS heeft gereserveerd heeft voor dit VT-traject €4,6 miljoen is.

⁴¹ Eggermont et al, 2016 Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy, NEJM.

6 maanden de inclusie te kunnen voltooien gezien de huidige inclusiesnelheid en het grote aantal verwijzingen. Dit grote aantal verwijzingen komt mede doordat er geen andere studies lopen voor deze patiëntengroep.

3.13.4

Conclusie m.b.t. de voortgang

De inclusie is pas recent op gang gekomen. Op basis van de meest recente data is de inclusiesnelheid wel hoger dan vooraf verwacht. Indien deze inclusiesnelheid (~10 patiënten per maand) behouden wordt, dan kan het VT-traject binnen de gestelde periode van 5,5 jaar afgerond worden. Vooralsnog wachten wij de verdere ontwikkelingen af en volgen wij het aantal inclusies in 2017 nauwlettend.

3.14

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 tot nu toe de enige behandeloptie. SNS is een alternatieve behandeling en zou in de stepped care behandeling vóór chirurgie aan de orde zijn.

In 2015 schatte de onderzoeksgroep in dat elk jaar circa 25 patiënten met functionele obstipatie therapieresistent wordt.

3.14.1

Voortgang hoofdonderzoek 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 2016 bedroeg het totaal aantal inclusies 0 van de benodigde 64 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (13 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht echter binnen de resterende 29 maanden de overige patiënten te kunnen includeren en behandelen.

3.14.2

Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Na de toekenning van de voorwaardelijke toelating zijn er drie artikelen verschenen over de effectiviteit van SNS bij patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie. Dit betreft de artikelen van Zerbib et al. (2016), Patton et al. (2016) en van der Wilt et al. (2016). In de Franse cross-over studie van Zerbib et al. werden in totaal 11 van de 36 patiënten (31%) geclassificeerd als een responder na 1 jaar follow-up. In deze studie leek er bij patiënten bij wie de stimulator geïmplant werd (n=20) geen verschil te zijn in de effectiviteit van de behandeling gedurende de sham-stimulatie en sacrale neuromodulatie. Ook in de Australische studie van Patton et al. leek de behandeling niet effectief. Bij 44 van de 53 patiënten (83%) was er namelijk sprake van behandelfalen gedurende de 2 jaar follow-up. Echter, in de Nederlandse niet-vergelijkende studie van van der Wilt et al. leek de behandeling wel effectief. In totaal, gebruikte 21 van de 27 patiënten nog SNS na 2 jaar follow-up. Door de conflicterende resultaten en de lage kwaliteit van de studies kunnen er op dit moment nog geen definitieve conclusies worden getrokken of de behandeling wel of niet effectief is.

3.14.3

Conclusie m.b.t. de voortgang

De voorwaardelijke toelating van SNS is op 1 oktober 2016 gestart. Het aan de voorwaardelijke toelating verbonden (kosten)effectiviteitsonderzoek is recent gestart, maar loopt achter op de planning. Er is op dit moment echter 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 2016

De minister van VWS heeft voor de financiering van de VT-trajecten middelen gereserveerd in het budgettaire kader zorg (BKZ)¹⁰. In de onderstaande tabel geven wij op verzoek van VWS een overzicht van de kosten in 2016 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 2016
Percutane renale denervatie bij therapieresistente hypertensie	~€142.500 hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: ~€142.500
Intra-arteriële thrombolysie bij herseninfarct	€10.867.945 hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: €10.867.945
Transluminale endoscopische step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose	€67.500 hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: €67.500
Autologe stamceltransplantatie bij ernstige therapierefractaire morbus Crohn	€50.000 hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: €50.000
Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij coloncarcinoom	€509.750 hoofdonderzoek: €509.750 nevenonderzoek: nvt
Behandeling met belimumab van volwassen patiënten met actieve SLE	€111.438 hoofdonderzoek: €111.438 nevenonderzoek: €0
Tumorfiltrerende lymfocyten bij uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV	€186.000 hoofdonderzoek: €186.000 nevenonderzoek: €0
Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie	€258.983 hoofdonderzoek: €258.983 nevenonderzoek: nvt
Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie	€104.328⁴² hoofdonderzoek: €104.328 nevenonderzoek: €0
Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie	€666.000 hoofdonderzoek: €666.000 nevenonderzoek: €0
Behandeling met Fampyra® bij volwassen patiënten met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale	€1.267.997 hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoeken: €1.267.997
Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie	€0 hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: €0

⁴² Deze kosten zijn gebaseerd op het verschil in kosten tussen de PTED en open microdiscectomie, oftewel de meerkosten van PTED.

Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmassage	€0 hoofdonderzoek: €0 nevenonderzoek: €0
--	---

5 Knel- en aandachtspunten voor herinrichting voorwaardelijke toelating

5.1 Inleiding

De minister van VWS streeft met het instrument voorwaardelijke toelating twee doelen na: snelle toegang voor verzekerden tot veelbelovende ontwikkelingen én 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. Eerder hebben wij geconstateerd dat toelating tot het verzekerde pakket op gespannen voet staat met de vereiste van het doen van goed onderzoek. Dit staat onder andere in het voortgangsverslag 2016.⁴³ Wij hebben daarom dit jaar kort de nieuwe geconstateerde uitvoeringsproblemen beschreven.

5.2 Knelpunten en aandachtspunten met gekozen vormgeving

5.2.1 *Medisch onverantwoord*

Tot op heden zijn drie VT-trajecten afgerond. Het Zorginstituut heeft bij twee van die interventies geconcludeerd dat zij niet bewezen effectief zijn. Door de ruime toegang zijn er meer patiënten dan noodzakelijk⁴⁴ aan een behandeling blootgesteld die niet bewezen effectief is. Hierdoor heeft het merendeel van de patiënten die hebben deelgenomen aan het nevenonderzoek een behandeling gekregen waarbij de baten mogelijk niet opwogen tegen het risico op complicaties. Als de behandelaren hadden kunnen wachten op het beschikbaar komen van de resultaten van het hoofdonderzoek, dan had dit voorkomen kunnen worden.

5.2.2 *Doelstellingen VT niet altijd haikbaar*

De doelstelling snelle toegang voor alle verzekerden tot veelbelovende ontwikkelingen kan niet bij alle VT-trajecten behaald worden. In totaal, is het bij 6 van de 15 VT-trajecten⁴⁵ niet mogelijk om alle patiënten te behandelen met een VT interventie in het hoofd- en nevenonderzoek. Bijvoorbeeld bij onderzoeken naar de effectiviteit van AFT en PTED is er bij een patiënt die succesvol is behandeld met de standaardbehandeling⁴⁶ geen medische noodzaak meer voor een nieuwe behandeling.

5.2.3 *Afrekenen medisch specialistische zorg via DBC-systeem en zorginkoop*

Een aantal onderzoekers van VT-trajecten hebben bij het Zorginstituut aangegeven dat de prijsonderhandelingen met zorgverzekeraars om verschillende redenen moeizaam zijn verlopen (bijvoorbeeld doordat de zorg alleen op basis van nacalculatie vergoed mag worden of door discussies over de hoogte van omzetplafons). Mede door deze moeizaam verlopen onderhandelingen en het ontbreken van unieke DBC-codes zijn de onderzoeken naar de effectiviteit van dendritische cel vaccinaties en occipitale neuromodulatie later dan gepland van start gegaan. In de toekomst verwachten wij dat de onderhandelingen voorspoediger verlopen, omdat de NZa vanaf 2017 unieke DBC-codes voor voorwaardelijk

⁴³ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2016/06/21/voorwaardelijke-toelating-tot-het-basispakket-voortgangsrapportage-2016>

⁴⁴ Patiënten die deelnemen aan het hoofdonderzoek.

⁴⁵ Trajecten die gestart zijn tussen 1 januari 2012 tot en met 1 januari 2017.

⁴⁶ Deze patiënt heeft dan deelgenomen in de controle-arm van het hoofdonderzoek

toegelaten zorg heeft aangemaakt.⁴⁷

Eén probleem wordt door het aanmaken van unieke DBC-codes niet opgelost. De minister kan namelijk vier keer per jaar een interventie voorwaardelijk toe laten tot het basispakket. Zorginkoop door de zorgverzekeraars vindt echter (in beginsel) één keer per jaar plaats. Indien een interventie in de loop van het jaar voorwaardelijk is toegelaten, dan moeten de zorgverzekeraars alsnog de inkoop van die zorg realiseren. Dit zorgt voor extra werkzaamheden voor de zorgverzekeraars en ziekenhuizen voor een relatief kleine groep patiënten.

5.2.4 *Overgang fase voorwaardelijke toelating naar reguliere fase: niet flexibel*

De voorwaardelijke toelating van een interventie heeft in de regelgeving altijd een 'harde' einddatum en moet het Zorginstituut voor die datum duidelijkheid geven over de vraag of de interventie wel/niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. In het geval van het onderzoek naar de effectiviteit van renale denervatie bij patiënten met therapieresistente hypertensie, betekende dit dat de onderzoeksgroep de resultaten van de SYMPATHY studie uiterlijk 1 augustus⁴⁸ bij het Zorginstituut moet aanleveren. Door deze strakke deadline was er onvoldoende tijd om alle benodigde patiënten te includeren in de SYMPATHY studie⁴⁹, met als gevolg dat maar 139 van de benodigde 150 patiënten in het hoofdonderzoek geïncludeerd konden worden. Hierdoor daalt de kwaliteit van het onderzoek en daarmee ook het vertrouwen in de resultaten van dit onderzoek. Mede dankzij de resultaten van andere internationale studies waren er toch voldoende gegevens voor het Zorginstituut om te kunnen beoordelen of de interventie voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk. Als deze aanvullende studies er niet waren geweest, dan hadden wij hoogstwaarschijnlijk geen valide conclusie kunnen trekken over de effectiviteit van de behandeling.

5.3 Overige knel- en aandachtspunten

5.3.1 *Complex en tijdrovend proces*

Het proces dat voorafgaat aan de beslissing van de minister van VWS om een interventie voorwaardelijke toe te laten kent sinds 2015 verschillende stappen en vergt allerlei inspanningen van partijen. Zo moet – als de minister na positieve beoordeling en advisering door het Zorginstituut een onderwerp als potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating aanmerkt – in een convenant de afspraken worden vastgelegd die een succesvol verloop van het VT-traject bewerkstelligen. Op dit moment zit er 8 tot 22 maanden (gemiddeld 14 maanden) tussen de 1^{ste} goedkeuring van de minister en start van het hoofdonderzoek, terwijl voor 2015 de periode tussen de goedkeuring van de minister en start hoofdonderzoek 6 tot 9 maanden zat. Het verdient aanbeveling om na te gaan of het mogelijk is om het proces te versnellen. Hierbij dienen wel de voordelen van het opstellen van het convenant (o.a. formuleren van de exit-strategie en het vastleggen welk verschil als klinisch relevant wordt beschouwd) behouden te worden.

5.3.2 *Interventies in beginsel financieren door de industrie / grote commerciële partijen*

Op dit moment is het binnen VT niet mogelijk voor ZonMw om onderzoekssubsidie voor de financiering van het onderzoek te verlenen als een product van een grote

⁴⁷ Het declaratieverkeer tussen zorgaanbieders en zorgverzekeraars betreffende de voorwaardelijke toegelaten medisch specialistische interventies verloopt via het DBC-systeem. Doordat unieke zorgproductcodes ontbraken voor de voorwaardelijk toegelaten interventies was het voor zorgverzekeraars voorheen lastig om te controleren of de interventie terecht wordt gedeclareerd (namelijk alleen bij patiënten met de juiste medicatie indicatie die zijn behandeld in een ziekenhuis dat deelneemt aan het onderzoek).

⁴⁸ Om de onderzoekers iets meer tijd te geven om de data van de SYMAPTHY studie te analyseren en te interpreteren, heeft het Zorginstituut de beoordeling afgerond binnen 5 maanden i.p.v. 6 maanden.

⁴⁹ In totaal konden maar 139 van de geplande 150 patiënten deelnemen aan het hoofdonderzoek.

commerciële partijen onderzocht wordt. Wij vinden het belangrijk dat deze financieel krachtige partijen bijdragen in de kosten van de interventie, zoals bij Fampyra[®] is gebeurd. Daarnaast zijn wij van mening dat het mogelijk zou moeten zijn om onderzoekssubsidie te verlenen, als de industrie hun product kosteloos ter beschikking wil stellen en een derde partij het onderzoek onafhankelijk uitvoert.

5.4

Conclusie

De voorwaardelijke toelating via het basispakket betekent dat er aanspraak bestaat op de voorwaardelijk toegelaten interventie, mits de verzekerde deelneemt aan het onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld. Verder betekent de voorwaardelijke toelating tot het basispakket dat zorgverzekeraars verantwoordelijk zijn voor de uitvoering. Veel van de uitvoeringsproblemen worden volgens ons veroorzaakt door de vormgeving, namelijk door de te onderzoeken veelbelovende interventies – onder bepaalde voorwaarden - als aanspraak voor verzekerden aan het basispakket toe te voegen. Een aantal van deze problemen zijn ook door andere partijen naar voren gebracht tijdens de evaluatiebijeenkomst op 18 april 2016. De minister van VWS heeft recent aangekondigd dat zij voornemens is om de huidige voorwaardelijke pakkettoelating te vervangen door een beter toegankelijke en meer effectieve subsidieregeling gericht op onderzoek naar nieuwe, veelbelovende en pakketwaardige interventies. Wij zijn zeer blij met deze ontwikkeling. Wij adviseren de minister om bij de uitwerkingen van de subsidieregeling voor de lopende VT-trajecten wel rekening te houden met de afspraken die in de convenanten zijn vastgelegd.

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);
- Patiëntenfederatie Nederland;
- Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ);
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen;
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

De volgens partijen hebben gereageerd op het conceptrapport: NVZ, Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, ZN en de Federatie Medisch Specialististen. De Patiëntenfederatie Nederland heeft aangegeven dat enkele van hun leden al rechtstreeks betrokken zijn bij de VT-trajecten en dat er voor hen geen aanleiding is om op de voortgangsrapportage een reactie te geven.

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

6.1.1 *Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)*

De NVZ is blij met het instrument en geeft aan dat ziekenhuizen graag over een dergelijk instrument beschikken. Wel zijn er verbeteringen noodzakelijk. De NVZ verzoekt om aandacht te vragen voor de volgende punten bij de doorontwikkeling van het instrument voorwaardelijke toelating:

- de behoefte aan een snellere procedure met kortere doorlooptijden;
- binnen het instrument ook gelden maken voor extra kosten verbonden aan onderzoek (bv. bij de COLOPEC studie de kosten voor de diagnostische laparoscopie na 18 maanden follow-up);
- de bekendheid van het instrument bij partijen.

Reactie het Zorginstituut: Wij herkennen deze knelpunten en zijn van mening dat deze punten die te worden meegenomen bij de herinrichting van het instrument.

6.1.2 *Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen*

De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen heeft vorig jaar al een uitgebreide reactie gegeven op de toenmalige conceptrapportage. Zij hebben geen opmerkingen op deze rapportage. De Vereniging is graag bereid om een bijdrage te leveren aan de verdere uitwerkingsfase van de herinrichting voor de regeling voor voorwaardelijke pakkettoelating.

6.1.3 *Zorgverzekeraars Nederland (ZN)*

ZN onderschrijft dat de thans geconstateerde uitvoeringsproblemen aangaande VT niet oplosbaar zijn zonder fundamentele wijzigingen van het systeem. Daarnaast onderschrijven zij de knelpunten die in dit rapport beschreven staan met betrekking tot het inkoopproces van de zorgverzekeraars. ZN benoemt in zijn reactie ook (de)implementatie knelpunten die de zorgverzekeraars hebben ervaren. ZN wijst er verder op dat zorgverzekeraars verplicht worden om VT zorg in te kopen ondanks het ontbreken van bewijs over de effectiviteit en veiligheid van de nieuwe behandeling.

Reactie het Zorginstituut: Wij verwachten dat deze punten die ZN heeft genoemd,

zullen worden opgelost als er een subsidieregeling komt.

ZN vraagt verder aandacht voor de volgende punten:

- Sommige onderzoeken zijn gericht op heel specifieke doelgroep (bijzondere aandoening met kleine patiëntenaantallen). ZN vraagt zich af of de academische component hier niet veel geschikter voor is.
- De noodzaak voor goede communicatie over wat wel en wat niet als verzekerde zorg in aanmerking komt voor vergoeding.
- Het vaststellen en formuleren van kwaliteitscriteria door het Zorginstituut voor IAT, gekoppeld aan de aanspraak.
- Het opstellen van waarborgdocumenten waarin aspecten van kwaliteit en doelmatigheid worden gekoppeld aan de aanspraken om verzekeraars meer handvaten te geven.
- Het creëren van aparte zorgproducten voor de zorg na VT.

Reactie het Zorginstituut: Aan alle lopende VT-trajecten neemt in ieder geval één niet-academische behandelcentra deel. Hierdoor kan de zorg niet vergoed worden uit het academische component. Wij erkennen echter dat de keuze voor de ziekenhuizen veroorzaakt kan zijn door één van de VT selectiecriteria. Verder deelt het Zorginstituut de mening van ZN dat het zeer belangrijk is dat wij goed aan patiënten en zorgaanbieders communiceren welke zorg wel en niet vergoed kan worden uit het basispakket en/of aanvullende verzekering. Indien aan de orde, zal het Zorginstituut een waarborgdocument opstellen na afronding van een VT-traject.

6.1.4

Federatie Medisch Specialisten (FMS)

FMS heeft het concept-rapport voorgelegd aan hun leden. Deze leden hadden een paar inhoudelijke opmerkingen en vragen. Daarnaast vroeg de FMS om onze aandacht voor de aanvullende reactie die de NVVC stuurde.

Reactie het Zorginstituut: De inhoudelijke opmerkingen en vragen van de FMS zijn verwerkt in dit rapport. Verder hebben wij de aanvullende reactie van de NVVC bestudeerd. Wij zullen deze punten meenemen bij de herinrichting van het instrument. Sommige van de door de NNVC beschreven tekortkomingen t.a.v. de implementatie van innovatie vallen echter buiten de reikwijdte van het instrument voorwaardelijke toelating. Wel willen wij een paar punten verhelderen:

- *Nederland heeft via de Zorgverzekeringswet en de Wet langdurige zorg voor al zijn ingezetenen een op onderlinge solidariteit steunende sociale zorgverzekering gerealiseerd met een ruim basispakket aan zorg. De overheid, die bepaalt wat er in het basispakket zit, heeft ervoor gekozen om 'de stand van de wetenschap en praktijk' voor alle verzekerde zorg als begrenzing te laten gelden. Bij de meeste interventies⁵⁰ zijn het in principe de beroepsgroepen en zorgverzekeraars die in eerste instantie nagaan of de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Ons instituut is in de positie om gevraagd (als bijvoorbeeld een zorgverzekeraar er zelf niet uitkomt of twijfels heeft) en ook ongevraagd over een bepaalde interventie een standpunt in te nemen betreffende 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' gaat het Zorginstituut na of een interventie, gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling. Anders gezegd: vinden wij de 'netto toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt? Professionals worden via*

⁵⁰ Uitgezonderd zorgvormen waarbij er bv. sprake van een "limitatieve opsomming". Dit laatste geldt bijvoorbeeld voor extramurale farmaceutische zorg.

hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars worden van meet af aan bij een beoordeling betrokken.⁵¹

- *Alleen interventies die niet voldoen aan stand van wetenschap en praktijk komen in aanmerking voor VT. Hierbij zit het veld zelf aan het stuur, omdat alleen zij een dossier kunnen indienen voor VT.*
- *Wij zijn van mening dat met een subsidieregeling zonder brede toegankelijkheid de veiligheid voor de patiënt meer gewaarborgd zal worden. Daarnaast kan er voor hetzelfde geld meer potentiële, veelbelovende interventies tijdelijk gefinancierd worden. Daarnaast verwachten wij dat de tijd tussen het indienen van een dossier voor VT en start VT-traject korter zal worden.*

⁵¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>

7 Vaststelling rapport

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het rapport op 27 maart 2017 vastgesteld en uitgebracht aan de minister van VWS.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-traject

Titel	Transluminale-endoscopische step-up benadering bij geïnfecteerde necrose
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Per jaar krijgen ongeveer 3.500 patiënten in Nederland een acute pancreatitis. Bij 30% hiervan ontstaat necrose van de pancreas en/of het weefsel daaromheen. De ernstigste complicatie hierbij is infectie, in ongeveer 40% van de gevallen leidend tot overlijden en ernstige morbiditeit. Dit gaat gepaard met vaak langdurige opname op de intensive care en met hoge kosten. In Nederland gaat het om ongeveer 210 patiënten per jaar.
Te onderzoeken interventie	Bij de endoscopische step-up benadering wordt via een endoscoop (ingebracht via de slokdarm in de maag) het abces aangeprikt, ontlast en er wordt een drainage katheter achtergelaten. Een volgende stap is om, als de patiënt niet herstelt, opnieuw via de endoscopische route en eventueel herhaaldelijk, het abces uit te ruimen. Voordelen zijn dat de behandeling niet via de buikholte plaatsvindt en dat geen algehele anaesthesie nodig is. Het vermijden van de toegang via de buik heeft als grootste voordeel dat er geen kans bestaat op pancreasfistels, die vaak voor veel morbiditeit zorgen.
Start tot einde VT	1 januari 2014 tot 1 januari 2018 (maar als het Zorginstituut hun standpunt eerder publiceert, dan kan het voorwaardelijke toelatingstraject eerder gestopt worden).
Deelnemende centra	AMC (Amsterdam), St Antonius Ziekenhuis (Nieuwegein), UMCU (Utrecht), Erasmus MC (Rotterdam), UMC St Radboud (Nijmegen), AZM (Maastricht), UMCG (Groningen), Ziekenhuis Gelderse Vallei (Ede), Ziekenhuis Rijnstate (Arnhem), Meander MC (Amersfoort), Jeroen Bosch ziekenhuis (Den Bosch), VUMC (Amsterdam), OLVG (Amsterdam), Isala klinieken (Zwolle), Reinier de Graaf Groep (Delft), Amphia ziekenhuis (Breda), Gelre ziekenhuis (Apeldoorn), Medisch Spectrum Twente (Enschede), Maxima Medisch Centrum (Veldhoven).
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In een gerandomiseerd onderzoek wordt de effectiviteit van een transluminale-endoscopische step-up benadering vergeleken met die van een chirurgische step-up benadering bij patiënten met geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis. In totaal zullen 98 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 51 behandeld zijn met de endoscopische step-up benadering. De maximale duur van het VT-traject is 4 jaar.
Primaire uitkomstmaat	Mortaliteit/ernstige morbiditeit na zes maanden follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	O.a. individuele uitkomstmaten die gecombineerd zijn in de primaire uitkomstmaat (sterfte, nieuw begin van orgaanfalen, bloeding, perforatie van hol orgaan, littekenbreuken waarvoor een interventie noodzakelijk is), kwaliteit van leven, opnameduur op zowel de intensive care als de verpleegafdeling, complicaties, budgetimpact en kosteneffectiviteit.

Hypothese	De hypothese is dat 6 maanden na de behandeling met de endoscopische step-up benadering het percentage patiënten met een (zeer) ernstige gebeurtenis (mortaliteit/ ernstige morbiditeit) afgenomen is van circa 40% naar 17%.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm in het hoofdonderzoek.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 98 (oftewel hoofdonderzoek zit vol). Nevenonderzoek: 46 (waarvan 27 in 2016).

Titel	Het verrichten van een autologe stamcel-transplantatie bij een ernstige therapierefractaire morbus Crohn
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	<p>De ziekte van Crohn is een chronische inflammatoire darmziekte, waarbij ontstekingen in vrijwel elk deel van het maagdarmsstelsel kunnen ontstaan. De morbiditeit kan aanzienlijk zijn door het ontstaan van fistels, abcessen, herhaaldelijk chirurgisch ingrijpen met als gevolg korte-short-bowel syndroom. Ook komen ziekte-uitingen buiten het maagdarmsstelsel voor, zoals ontstekingen van ogen, gewrichten en de huid én complicaties aan lever en galwegen. Het gaat vaak om relatief jonge mensen. De impact op sociale en professionele leven is groot. Zo is bijvoorbeeld 24% van de patiënten met de ziekte van Crohn arbeidsongeschikt.</p> <p>De behandeling bestaat uit afweerremmende middelen zoals corticosteroïden, azathioprine en methotrexaat. Daarnaast zijn er tweedelijns behandelingen met TNF-alfa remmers (zoals infliximab en adalimumab) en andere biologicals (vedolizumab en ustekinumab). Deze middelen moeten vaak chronisch worden gebruikt en hebben elk hun eigen bijwerkingen. Een klein deel van de patiënten reageert onvoldoende op deze middelen. Patiënten die onvoldoende reageren op medicijnen, of die specifieke complicaties ontwikkelen (zoals vernauwingen of abcessen) worden – vaak meerdere keren- geopereerd. De kans dat na een operatie opnieuw ziekteactiviteit optreedt is aanzienlijk. Uiteindelijk is een deel van de patiënten therapierefractair: er zijn geen medicamenteuze of chirurgische opties meer. Door verlittekening of dreigend 'short bowel' syndroom zijn operaties soms niet meer mogelijk. Dit is de patiëntengroep die in aanmerking komt voor autologe stamcel transplantatie.</p> <p>In Nederland gaat het om ongeveer 4-10 patiënten per jaar.</p>
Te onderzoeken interventie	<p>Patiënten komen in aanmerking komen voor de behandeling met autologe stamceltransplantatie indien zij 'uitbehandeld' zijn, d.w.z. dat geen enkele medicamenteuze therapie nog effectief is en chirurgie geen optie (meer) is. Bij autologe stamceltransplantatie krijgt de patiënt na afname van de eigen stamcellen chemotherapie. Als het beenmerg 'leeg' is, worden de eigen stamcellen weer teruggegeven en ontstaat er een nieuw naïef T-cel repertoire. Het is doorgaans een éénmalige behandeling. Deze behandeling werd aanvankelijk alleen gebruikt bij kwaadaardige ziekten. Echter, de laatste jaren wordt deze behandeling steeds vaker toegepast bij auto-immuunziekten.</p> <p>Er zijn enkele case studies verschenen waaruit blijkt dat autologe stamceltransplantatie bij ernstige, therapierefractaire M. Crohn een grote kans op langdurige remissie geeft. Hierdoor ontstond in 2012 de hypothese dat met de behandeling de auto-immuun activiteit zou kunnen verdwijnen bij patiënten met de ziekte van Crohn. In dit geval zou chronische behandeling met dure immuunsuppressieve middelen mogelijk overbodig worden. Daarbij zou de algemene gezondheidstoestand zodanig kunnen verbeteren dat sociale participatie waaronder werkhervatting weer mogelijk is. De behandeling zou mede daardoor kostenbesparend kunnen zijn.</p>

Start tot einde VT	1 januari 2014 tot 1 januari 2018.
Deelnemende centra	St Antonius Ziekenhuis (Nieuwegein), UMCU (Utrecht).
Website	Geen website.
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het gaat om een gering aantal patiënten die therapieresistent en 'uitbehandeld' zijn. Voor de start van het onderzoek verwachtte de onderzoeksgroep dat tussen de 10 en 20 patiënten zouden deelnemen aan het onderzoek. Om deze reden is gekozen voor een prospectieve niet-vergelijkende studie. Patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor de behandeling worden eerst door een (zeer) multidisciplinair en internationaal expertpanel beoordeeld, voordat besloten wordt om over te gaan tot de behandeling. De periode voor inclusie van de patiënten duurt ~29 maanden, follow-up 12 maanden en de analyses ~1 maand.
Primaire uitkomstmaat	Remissiepercentage na twaalf maanden follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	O.a. ziekteactiviteit (o.a. gemeten met de CDAI als continue uitkomstmaat, CDAI \leq 150, Harvey Bradshaw Score, endoscopisch [o.a. SES-CD]), labmetingen, complicaties, kwaliteit van leven, budgetimpact, kosteneffectiviteit.
Doel	Het doel van de studie is om het klinische effect (remissiepercentage) van autologe stamceltransplantatie één jaar naar de behandeling te bepalen.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm in het hoofdonderzoek en is gestart per 1 juli 2016.
3 Voortgang	
Aantal geïnccludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: .4 (waarvan 0 in 2016). Nevenonderzoek: 4 (allen in 2016).

Titel	Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante HIPEC
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	<p>Colorectaal carcinoom is de tweede meest voorkomende maligniteit. Wanneer colorectaal carcinoom uitzaait, betreft dit in 25-35% van de gevallen de buikholte (peritoneale carcinomatosa). Peritoneale 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 met een hoog risico op het ontwikkelen van peritoneale carcinomatosa; waarvan 750 in aanmerking komen voor 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.</p> <p>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%, ofwel 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	http://www.colopec.nl/COLOPEC/COLOPEC_trial.html
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (COLOPEC) wordt de effectiviteit van adjuvante HIPEC gevolgd door standaard adjuvante systemische chemotherapie

	vergeleken met alleen systemische chemotherapie bij patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan van een relatief grote tumor (T4 stadium) of een (naar de buikholte) geperforeerde tumor. In totaal zullen circa 200 ⁵² 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 ⁵³ .
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.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 197 (waarvan 116 in 2016).

⁵² 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.

⁵³ Indien na 18 maanden CT scan en CEA waarde niet afwijkend zijn, wordt aanvullend een ('second look') laparoscopie uitgevoerd.

Titel	Behandeling met belimumab (Benlysta®) van volwassen patiënten met actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit en met een geschiedenis van behandelfalen op de standaardbehandeling
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	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. Ook 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 corticosteroïden. 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.
Te onderzoeken interventie	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] ⁵⁴) 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 \geq 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.
Start tot einde VT	1 juli 2015 tot 1 juli 2019.

⁵⁴ 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), Maastricht ziekenhuis (Rotterdam).
Website	www.dairegistry.nl
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Tijdens de voorwaardelijke toelating wordt in Nederland een observationeel prospectief cohortonderzoek (DAiRE register ⁵⁵) 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. ⁵⁶ In de analyses zullen het behandelingseffect 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 tov 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.
3 Voortgang	
Aantal geïnccludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 15 (waarvan 9 in 2016). Nevenonderzoek: 0.

⁵⁵ Dit staat voor: Dutch Auto-immune Register.

⁵⁶ De onderzoeksgroep verwacht een gemiddelde behandelduur van twee jaar voor responders en negen maanden voor non-responders.

Titel	Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	<p>Het melanoom is een zeer kwaadaardige tumor uitgaande van de pigment producerende huidcellen. Stadium IV (metastasen op afstand) komt in Nederland bij 700-900 patiënten/jaar voor. De gemiddelde overlevingsduur is minder dan 1 jaar bij deze patiëntengroep. Verder is de morbiditeit hoog, o.a. door hersenmetastasen. In 2015 zijn PD-1 remmers⁵⁷ beschikbaar gekomen. De consensus is dat in de eerste lijn bij patiënte 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 (soms in combinatie met ipilimumab) hebben afgerond. 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, namelijk 50 tot 70 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.⁵⁸ 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 tov 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 uveïtis (zeldzaam)).</p>
Start tot einde VT	1 juli 2015 tot 1 juli 2019.

⁵⁷ Zoals nivolumab (Opdivo®) en pembrolizumab (Keytruda®).

⁵⁸ Van alle in Nederland met TIL behandelde patiënten in het hoofdonderzoek, konden voldoende lymfocyten worden gekweekt en weer worden terug gegeven aan de patiënt.

Deelnemende centra	NKI (Amsterdam), Herlev University Hospital (Kopenhagen, Denemarken). ⁵⁹
Website	https://www.kanker.nl/bibliotheek/artikelen/9193-m14til-studie-melanoom
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	De effectiviteit van tumor infiltrerende lymfocyten wordt in een internationaal, gerandomiseerd onderzoek vergeleken met die van het geneesmiddel ipilimumab bij volwassenen met inoperabel stadium IIIC of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom. In totaal zullen 168 patiënten deelnemen aan het onderzoek. Daarvan zullen maximaal 100 patiënten in Nederland deelnemen aan het onderzoek, waarvan er maximaal 50 met TIL behandeld zullen worden. De rest van de patiënten zullen door de bij de studie betrokken buitenlandse centra worden geïncludeerd. De periode voor inclusie van de patiënten duurt 30 ⁶⁰ 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.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 33 (waarvan 12 in 2016). Nevenonderzoek: 0.

⁵⁹ Eén van de behandelcentra, namelijk het Center for Cancer Immune Therapy (Manchester, Engeland), is niet gestart met de inclusie van patiënten vanwege budgettaire redenen.

⁶⁰ 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 van VWS 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.

Titel	Borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie (AFT)
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Steeds meer vrouwen maken gebruik van de mogelijkheid tot een borstreconstructie na een 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: 1. Het dragen van het BRAVA apparaat (soort zuignap) op de borst om de transplantatie van het eigen vetweefsel voor te bereiden. ⁶¹ 2. Verplaatsen van vetcellen (AFT) uit de buik, heup of bovenbeenregio's naar de borstregio. Dit gebeurt onder algehele narcose op de operatiekamer. 3. Vervolgens wordt het BRAVA apparaat nogmaals twee weken gedragen om de ingroei van de vetcellen (die geen eigen bloedvoorziening hebben) te stimuleren. Op de plek waar het vetweefsel vandaan wordt gehaald, wordt twee tot vier weken drukkleding gedragen, bijvoorbeeld door middel van een buikband of een strakke broek. Gemiddelde zijn er drie ingrepen nodig om het gewenste volume te bereiken. 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 er gemiddeld 3 ingrepen voor nodig zijn. 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).
Website	http://www.thebreasttrial.com/
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (BREAST trial) worden twee borstreconstructie techniek met elkaar vergeleken, namelijk AFT versus borstimplantaten, bij patiënten die een borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan ter behandeling van borstkanker. In totaal zullen 196 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 98 behandeld zullen worden met AFT. De periode voor inclusie van de patiënten duurt 21 maanden, gemiddelde behandelduur 12 maanden, follow-up 12 maanden en de analyses 3 maanden.

⁶¹ Om een maximaal resultaat te bereiken hoort dit apparaat vier weken lang 10 uur per dag gedragen te worden.

Primaire uitkomstmaat	Kwaliteit van leven ⁶² 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 tov patiënten die borstimplantaten hebben gekregen.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 66 (waarvan 55 in 2016).

⁶² Gemeten met de BREAST-Q vragenlijst.

Titel	Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische dissectomie (PTED)
1 Achtergrondinformatie	
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 microdissectomie 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 \pm 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 microdissectomie zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • minder kans op zenuwschade, omdat de patiënt onder lokale verdoving wordt geopereerd; • snellere revalidatie en werkhervatting; • minder littekenvorming. <p>Mogelijke nadelen van PTED t.o.v. open microdissectomie zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • minder zicht waardoor de kans op wortelschade groter wordt; • grotere kans op recidief, omdat er minder discus materiaal wordt verwijderd.
Start tot einde VT	1 januari 2016 tot 1 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 microdissectomie techniek wordt uitgevoerd: Franciscus Gasthuis (Rotterdam), Albert Schweitzer Ziekenhuis (Dordrecht).</p>
Website	http://pted-studie.nl/

2 Informatie over VT onderzoek	
Leercurve	De PTED-techniek vergt een andere aanpak dan de reguliere methode en blijkt veelal een lange leercurve te hebben voor chirurgen. PTED-studie chirurgen zullen daarom in het Park Medisch Centrum een leertraject in gaan om de techniek goed onder de knie te krijgen. Hiervoor zullen 300 patiënten met LRS ten gevolgen van een lumbale Hernia Nucleus Pulposus (HNP) geïncludeerd worden, waarvan 150 patiënten met de PTED techniek behandeld zullen worden. Dit traject zal ongeveer 15 maanden in beslag nemen.
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 geïncludeerd worden, waarvan 191 patiënten met de PTED techniek behandeld zullen worden. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek en in de leercurve duurt 29 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.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Leercurve: 90 patiënten (allen in 2016). Hoofdonderzoek: 90 patiënten (allen in 2016). Nevenonderzoek: 0.

Titel	Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie
1 Achtergrondinformatie	
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), Smerzlinik 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),</p>

⁶³ Centra die voor start VT deel hebben genomen aan het hoofdonderzoek: Alrijne Ziekenhuis, Rijnstate, Diaconessenhuis.

	Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (Nijmegen). ⁶³
Website	https://www.lumc.nl/org/hoofdpijn-onderzoek/onderzoek/clusterhoofdpijn/neurostimulatie/
2 Informatie over VT onderzoek	
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 144 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 paraesthesieën.</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 ⁶⁴ van clusterhoofdpijn na zes maanden follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	O.a. gemiddelde pijnintensiteit van de aanvallen, aantal responders ⁶⁵ op de behandeling, gebruik acute aanvalsmedicatie, patiënttevredenheid, complicaties, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat in de interventiegroep (100% stimulatie) na 6 maanden een gemiddelde afname van ten minste 30% in het aantal aanvallen t.o.v. baseline gevonden wordt én dat er een significant afname is in de aanvalsfrequentie in de interventiegroep (100% stimulatie) en de controlegroep (30% stimulatie).
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. Dit onderzoek zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 112 (waarvan 25 in 2016). Nevenonderzoek: 0.

⁶⁴ Gemeten over een periode van 4 weken.

⁶⁵ Meer dan 50% afname in aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn.

Titel	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
1 Achtergrondinformatie	
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 ⁶⁶ 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. De onderzoeksgroep verwachtte 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 ^{®67} is het enige geneesmiddel dat is geregistreerd ⁶⁸ 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® 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® kunnen worden vastgesteld met een looptest. Indien de patiënt geen verbetering meldt, dient de behandeling met Fampyra® te worden gestaakt. In twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III onderzoeken was het percentage responders ⁶⁹ groter bij Fampyra® behandelende patiënten dan bij placebo behandelde patiënten (~37% vs. 9%). De bijwerkingen zijn meestal neurologisch en omvatten toevallen, slapeloosheid, 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.

⁶⁶ 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.

⁶⁷ Een tablet bevat 10 mg fampridine met verlengde afgifte.

⁶⁸ 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®, 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® een reguliere handelsvergunning kan worden verleend.

⁶⁹ 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.

	Antoniusziekenhuis (Nieuwegein), Maasstad Ziekenhuis (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	http://www.voorwaardelijketoelatingfampyra.nl/
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek (ENHANCE) betreft een internationaal, gerandomiseerd onderzoek waarin de effectiviteit van Fampyra [®] wordt vergeleken met een placebo bij volwassen patiënten met MS met beperkt loopvermogen (EDSS4-7). Het 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 ⁷⁰ , omdat toen alle benodigde patiënten (n=590) deelnamen aan het hoofdonderzoek.
Primaire uitkomstmaat	Het percentage responders ⁷¹ 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 [®] behandelde patiënten tov de met placebo behandelde patiënten.
Nevenonderzoek 1	Het LIBERATE onderzoek is een internationaal, observationeel (niet-vergelijkend) onderzoek waarin o.a. de veiligheid van Fampyra [®] wordt bestudeerd en inzichten worden verkregen over het gebruik van Fampyra [®] 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 [®] .

⁷⁰ De fabrikant (Biogen) heeft de behandeling met Fampyra[®] 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[®] wensen te continueren, wordt de mogelijkheid geboden om aan het tweede nevenonderzoek deel te nemen.

⁷¹ 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).

3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 22 (waarvan 0 in 2016). Nevenonderzoek 1: 1.063 (waarvan allen in 2016). Nevenonderzoek 2: 793 (waarvan allen in 2016).

Titel	Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Melanoom is een zeer kwaadaardige tumor in de huid van de pigment producerende huidcellen. Bij een melanoom stadium IIIB of IIIC is er sprake van regionale metastasen in de lymfeklieren of lokale uitzaaiingen in de huid zonder uitzaaiingen op afstand. De standaardbehandeling bij patiënten met stadium IIIB of IIIC melanoom bestaat uit een chirurgische verwijdering van de primaire tumor en lymfekliermetastasen en vervolgens een observatiebeleid. Ondanks dat deze behandeling in de opzet curatief is, is de kans groot (~50%) dat de kanker terug komt met metastasen op afstand (stadium IV). De 5-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 ⁷² (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 ⁷³ 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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005322-19/NL https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993315?term=dendritic+melanoma&recr=Open&rank=11
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek (MIND-DC) is een gerandomiseerd onderzoek waarin de effectiviteit van de behandeling met vaccinaties met bewerkte nDC wordt vergeleken met een behandeling met placebo vaccinaties bij patiënten met melanoom stadium IIIB en IIIC na complete resectie. In totaal nemen 210 patiënten deel aan het hoofdonderzoek, waarvan 140 patiënten vaccinaties met bewerkte nDC toegediend krijgen. De periode voor inclusie van de patiënten duurt 30 maanden,

⁷² Dendritische cellen vervullen een sleutelrol door activatie of remming van het immuunsysteem te controleren.

⁷³ Een behandeling met drie vaccinaties wordt gegeven op 0, 7 en 14 maanden.

	follow-up periode (tot primaire uitkomstmaat) 24 maanden en de analyses 4 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Recidiefvrije overleving na twee jaar follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	o.a. overleving, kwaliteit van leven, complicaties, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat na 2 jaar follow-up het percentage patiënten zonder recidief 20% ⁷⁴ 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.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 7 (allen in 2016). Nevenonderzoek: 0.

⁷⁴ Toename van 50% naar 70%.

Titel	Toepassing van sacrale neuromodulatie bij patiënten met therapieresistente functionele obstipatie
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	<p>Functionele obstipatie is een vorm van obstipatie, waarbij er geen onderliggende somatische oorzaak voor langdurige obstipatie is. Vertraagde darmassage is een subtype van functionele obstipatie. De gebruikelijke 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"> 1) Er sprake is van een gemiddelde defecatie frequentie van <3 per week én 2) Er tenminste één ander criterium van de Rome-IV criteria⁷⁵ aanwezig is ondanks maximale inzet van de gebruikelijke behandelmethoden (voeding – en leefstijladviezen, medicamenteuze therapie en darmspoelingen). <p>De onderzoeksgroep schatte in 2016 in dat de incidentie van therapieresistente functionele obstipatie met vertraagde darmassage ~25 patiënten per jaar is.</p>
Te onderzoeken interventie	<p>Sacrale neuromodulatie is een nieuwe behandeling voor therapieresistente functionele obstipatie, waarbij een elektrode geïmplanteerd wordt naast de derde sacrale zenuw⁷⁶. 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	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02961582?term=NCT02961582&rank=1
2 Informatie over VT onderzoek	
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>

⁷⁵ Defecatiefrequentie ≤ 2 per week; hard persen in $\geq 25\%$ van de defecaties; harde of keutelvormige ontlasting in $\geq 25\%$ van de defecaties; gevoel van incomplete evacuatie in $\geq 25\%$ van de defecaties; gevoel van anorectale obstructie of blokkade in $\geq 25\%$ van de defecaties; manuele handelingen noodzakelijk in $\geq 25\%$ van de defecaties.

⁷⁶ 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 ≥ 3 per week ⁷⁷) 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. Het nevenonderzoek zal circa 6 maanden na de start van het hoofdonderzoek van start gaan.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 0. Nevenonderzoek: 0.

⁷⁷ Gemeten over een periode van 3 weken.

Bijlage 2: Reacties van partijen

Reactie NVZ (20-02-2017):

Geachte mevrouw S. en mevrouw S.,

Dank voor de uitnodiging om te reageren op het concept 'Voortgangsrapportage 2017 voorwaardelijke toelating tot het basispakket'.

De ziekenhuizen en de NVZ zijn blij met het instrument. Een dergelijke regeling is noodzakelijk om innovaties binnen de algemene ziekenhuizen en categorale instellingen te kunnen blijven leveren. De ziekenhuizen willen graag over een dergelijk instrument blijven beschikken. Wel zijn verbeteringen noodzakelijk. Over de knelpunten die ziekenhuizen ervaren hebben wij u vorig jaar uitgebreid bericht (e-mail 19 mei 2016). Wij hebben u toen ook voorstellen gedaan hoe volgens de NVZ de regeling kan worden verbeterd. Wij verzoeken u daarom opnieuw hiervoor aandacht te vragen bij de doorontwikkeling van het instrument.

Verbeterpunten

- Doorlooptijden zijn vaak erg lang (tijd vanaf moment van indiening tot ingangsdatum van eerste vergoeding). Er is grote behoefte aan een snellere procedure.
- Het maken van afspraken met de verzekeraars over vergoeding van de innovatie verloopt problematisch. De aanbeveling is om deze zorg te financieren met een maximum tarief vanuit het gereguleerde segment.
- Onderhandelingen met zorgverzekeraars leiden vaak niet tot extra budget. Omzetplafonds worden vaak niet opgehoogd, terwijl er macro wel extra gelden beschikbaar zijn gesteld voor toepassing van dit instrument. Als de innovatie niet in de plaats komt van reguliere zorg, zou deze extra moeten worden gefinancierd, bovenop de afspraken over de overige zorg. Dit kan door per project aanvullende PxQ afspraken te maken. Dit punt zou meer onder de aandacht gebracht moeten worden.
- Het is wenselijk om binnen het instrument ook gelden vrij te maken voor wetenschappelijk onderzoek. De extra kosten verbonden aan het onderzoek worden door de zorgverzekeraars vaak niet vergoed.
- Partijen in het veld (ziekenhuizen, patiënten, verzekeraars en onderzoekers) zijn niet goed op de hoogte van het instrument van de voorwaardelijke toelating. Ook is er onduidelijkheid of zorg wel of niet tot het verzekerde pakket behoort. Vergroten van bekendheid draagt eraan bij dat er meer gebruik van het instrument gemaakt kan worden. Het Zorginstituut, maar ook de branches hebben hier een rol.

Wij hopen dat de regeling op korte termijn op deze punten wordt aangepast. Wij zijn graag bereid daarvoor input te leveren.

Met vriendelijke groet,

H. K.
senior beleidsadviseur

Reactie Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (24-02-2017):

Geachte mevrouw Sicking en mevrouw Schelleman,

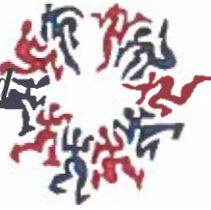
Na consultatie van onze leden zijn wij tot de conclusie gekomen dat wij geen opmerkingen hebben op deze conceptrapportage.

Vorig jaar hebben wij een uitgebreide reactie gegeven op de toenmalige conceptrapportage wat er toe heeft geleid dat er een bijeenkomst is geweest waarin verbeteringen zijn besproken t.a.v. de regeling voorwaardelijke pakkettoelating. In vervolg daarop ontvingen wij deze week een bericht vanuit VWS dat wij mede betrokken zullen worden in de verdere uitwerkingsfase van de herinrichting voor de regeling voor voorwaardelijke pakkettoelating. Wij zijn graag bereid daar een bijdrage aan te leveren en wachten de uitnodiging daarvoor af.

Met vriendelijke groet,

dr. J. O.

senior beleidsadviseur / projectleider



Zorginstituut Nederland De
heer dr. J. W., lid RvB
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Contactpersoon

Doorkiesnummer

Ons kenmerk B-17-4244-gmel1

Uw kenmerk

Datum 10 maart 2017

Onderwerp Reactie n.a.v. consultatie concept voortgangsrapportage 2017 (voorwaardelijke toelating tot het basispakket)

Geachte heer W.,

Naar aanleiding van de concept voortgangsrapportage 2017 (voorwaardelijke toelating tot het basispakket) en uw verzoek om commentaar, doen wij u onderstaand onze reactie toekomen.

Wij zijn met het Zorginstituut van mening dat de thans geconstateerde uitvoeringsproblemen aangaande de Voorwaardelijke Toelating (VT) niet oplosbaar zijn zonder fundamentele wijziging van het systeem. Wij verwachten eveneens dat de problemen grotendeels ondervangen kunnen worden door de voorwaardelijke financiering van veelbelovende interventies buiten de basisverzekering om te regelen. Een subsidieregeling zou hiervoor bijvoorbeeld uitkomst bieden. De vormgeving van het instrument VT moet daarom ook, wat Zorgverzekeraars Nederland betreft, opnieuw worden gezien en dient onderdeel te worden van de - door VWS aangekondigde - herinrichting van het instrument voorwaardelijke toelating.¹

Knelpunten

Wij onderschrijven de knelpunten die door het Zorginstituut en de onderzoekers worden gesignaleerd en die betrekking hebben op het inkoopproces van zorgverzekeraars. Met name voor onderwerpen die in de loop van een jaar, na vaststellen van de omzetplafonds en prijsafspraken, worden geïntroduceerd, leidt dat vaak tot complicering en vertraging van de realisatie van het VT-traject.

¹ Onze reactie is gericht op uw rapport. De brief van de Minister van VWS d.d. 21-2-2017 laten we hierbij buiten beschouwing.

Overigens geldt voor de (de)implementatiefase voor de zorginkoop hetzelfde als bij de aanvang van de VT-trajecten. Zorgverzekeraars moeten uiterlijk 1 november duidelijk maken welke zorg het daaropvolgende jaar bij welke zorgaanbieder is ingekocht. Wanneer, zoals bij de afgeronde VT trajecten, pas eind december helderheid bestaat over de aanspraken, is het uiteraard niet mogelijk om dat per 1 januari te regelen.

In aanvulling op de beschreven knelpunten ten aanzien van de inkooponderhandelingen signaleren wij nog een ander probleem in relatie tot de opdracht van de zorgverzekeraars in het kader van de Zorgverzekeringswet In het Toezichtskader Zorgplicht Zvw van de NZa (<https://www.nza.nl/1048076/1048090frH BR 009 Toezichtskader Zorgplicht Zvw.pdf>) wordt gesteld dat *het mogelijk is om bij Ministeriële Regeling te bepalen dat 'experimentele' vormen van zorg of diensten onderdeel van het verzekerde pakket zijn. De Minister kan dat alleen doen voor zover de zorg verantwoord is.*

Dit staat echter op gespannen voet met de voorwaarden die elders in dit NZa-document worden beschreven:

Verantwoorde zorg is 'zorg van goed niveau, die in ieder geval doeltreffend, doelmatig en patiëntgericht wordt verleend en die afgestemd is op de reële behoefte van de patiënt'.

Omdat in dit toezichtskader verantwoorde zorg en kwaliteit van zorg aan elkaar zijn gelijkgesteld wordt in dit toezichtskader onder de kwaliteit van zorg hetzelfde verstaan als onder gepaste zorg. Dit betekent dat de zorgverzekeraar het gepast gebruik van zorg bij de naleving van de zorgplicht moet betrekken.

Blootstelling aan niet bewezen effectieve zorg

Van de drie inmiddels afgeronde VT-trajecten is de conclusie dat twee van de interventies uiteindelijk niet aan de voorwaarden van de Zorgverzekeringswet voldeden. Dit betekent dat de patiënten die in de betreffende VT-trajecten zijn behandeld, zijn blootgesteld aan een behandeling die niet bewezen effectief is.

Ondanks het ontbreken van bewijs over de effectiviteit en veiligheid van de nieuwe behandeling zijn verzekeraars verplicht om deze VT-zorg in te kopen. Zonder de financiële bijdrage uit de zorgverzekering kan immers het onderzoek niet plaatsvinden.

Onderwerp VT-studies

Sommige onderzoeken zijn gericht op een wel heel specifieke doelgroep. Het is maar de vraag wat de waarde is van het VT-instrument voor dit soort bijzondere aandoeningen met kleine patiëntenaantallen. Onze vrees is dat het uitvoeren van zorg voor een kleine groep patiënten, verdeeld over meerdere zorginstellingen, de kwaliteit van zorg niet ten goede komt. We vragen ons dan ook af of de academische component hiervoor niet veel geschikter is.

Implementatie

In paragraaf 5.4.2. gaat het ZIN in op de overgang van voorwaardelijke toelating naar reguliere zorg. Hier wordt echter alleen ingegaan op de afronding van de VT-fase en het formuleren van een standpunt. Waar zorgverzekeraars in de praktijk echter tegenaan lopen is de implementatie van het standpunt in de praktijk, zeker als besloten wordt de zorg niet toe te laten tot het basispakket. Immers, wanneer, zoals in de MinT studie, de zorg niet meer als verzekerde zorg wordt aangemerkt, is het belangrijk dat aan patiënten en zorgaanbieders duidelijk wordt gecommuniceerd wat wél en wat niet als verzekerde zorg voor vergoeding in aanmerking komt. Bij de denervaties bij chronische rugpijn ging het om zorg die vele patiënten al jaren naar volle tevredenheid gebruikten. In het onderzoek is niet aangetoond dat de behandeling überhaupt niet effectief is, maar alleen dat het op grond van de kaders van de zorgverzekering niet als bewezen effectief wordt beschouwd. Dit is moeilijk uit te leggen aan de patiënten die er kennelijk wel baat bij hebben maar nu de kosten zelf moeten dragen. Dat geldt overigens ook voor het multidisciplinaire oefenprogramma conform de richtlijn: in het

kader van de MinT studie is dit programma door de zorgverzekeraars vergoed. Na de MinT studie komt deze zorg voor eigen rekening van de patiënten, met eventueel een mogelijkheid om dit via de AV te declareren.

In de praktijk zien we nu dat veel kleine revalidatie ZBC's zich op deze patiëntengroep richten. Een revalidatie-DBC van ca. €6.500,- komt daarmee in de plaats van een denervatiebehandeling van ca. €1.000,-
Een denervatiebehandeling zou vanuit deze optiek als doelmatiger kunnen worden beschouwd dan een revalidatietraject

Formulieren van kwaliteitscriteria door het Zorginstituut

Bij het standpunt betreffende de IAT lopen we als zorgverzekeraars bij de selectieve contractering aan tegen de beperkingen als gevolg van art.13 Zvw.

Hoewel het Zorginstituut had geadviseerd om deze zorg uit kwaliteit- en veiligheidsoogpunt (tijdelijk) onder de werkingssfeer van de WBMV te brengen, concludeerde de Minister van VWS dat eerst het veld aan zet is om dit te regelen en pas in tweede instantie (na juni 2017) de WBMV zal worden ingezet. Een alternatief voor de WBMV zou het vaststellen kunnen zijn en het formuleren van kwaliteitscriteria door het Zorginstituut, gekoppeld aan de aanspraak.

Waarborgdocument

Tot nu toe beperkte het Zorginstituut zich in de standpunten alleen tot de wetenschappelijke evidence ten aanzien van de effectiviteit. Aspecten van kwaliteit en doelmatigheid maken pas sinds 2016 expliciet onderdeel uit van de rapporten (zie Male Sling en Yttrium radio-embolisatie). Wanneer de criteria in een Waarborgdocument expliciet worden gekoppeld aan de aanspraken (dus geen verzekerde zorg als de betreffende zorgaanbieder niet aan de kwaliteitseisen voldoet) hebben verzekeraars meer handvatten.

DBC

In dergelijke gevallen dient de DBC-systematiek hier op aan te sluiten in de vorm van herkenbare verrichtingen of DBC's. Aandachtspunt daarbij is dat door de introductie van een aparte Zorgproductgroep voor de VT per 1-1-2017 wel helderheid bestaat over de DBC's voor de VT trajecten, maar dat dit geen oplossing biedt voor de fase na afronding van de trajecten. Voor verzekeraars is met het oog op de controles van belang dat de zorg transparant is in de declaraties. Met name wanneer de zorg niet (meer) past binnen de kaders van de Zvw.

Concluderend is Zorgverzekeraars Nederland het met het Zorginstituut eens dat de thans geconstateerde problemen aangaande de Voorwaardelijke Toelating (VT) niet oplosbaar zijn zonder fundamentele wijziging van het systeem.

Wij vertrouwen erop u met deze reactie van dienst te zijn geweest.

Met vriendelijke groet,
Zorgverzekeraars Nederland

Mevrouw P.H. van Holst-Wormsar
Algemeen Directeur



Zorginstituut Nederland
T.a.v. mevrouw L. S. en mevrouw H. S.
Postbus 320
1110AH DIEMEN

Onze referentie
MK/sv/2017-005

Uw referentie

Datum
13 maart 2017

Onderwerp

Consultatie concept voortgangsrapportage 2017 (voorwaardelijke toelating tot het basispakket)

Geachte mevrouw S. en mevrouw S.,

Op 30 januari 2017 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.

Opmerkingen bij hoofdstuk 3 (de voorwaardelijke toelatingstrajecten)

Wij hebben uw rapport, zoals gebruikelijk, ook dit jaar weer voorgelegd aan de wetenschappelijke verenigingen. We hebben van de wetenschappelijke verenigingen niet zozeer inhoudelijke opmerkingen ontvangen, behoudens reacties van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC), de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN).

Reactie NVVC

De NVVC geeft aan het met u eens te zijn dat de stand van zaken wat betreft wetenschappelijke onderbouwing voor de behandeling van therapieresistente essentiële hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie te mager is. Het advies van de NVVC is, en blijft, om wel een vergoeding voor deze toepassing binnen het studieverband op te nemen.



Ten aanzien van de behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële thrombectomie geeft de NVVC aan achter de criteria¹ zoals genoemd in het kwaliteitsdocument van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) te staan. De IAT is een techniek waar ook interventiecardiologen een rol in kunnen en willen spelen en daar momenteel reeds actief bij betrokken zijn. Het kwaliteitsdocument laat hier ook alle ruimte voor. Vanzelfsprekend is een nauwe samenwerking tussen partijen in het IAT-centrum daarbij van groot belang. De Mr CLEAN studie werd gedragen door enkele centra en dit aantal zal in de zeer nabije toekomst te klein zijn, ook naar verwachting van de NVVC. Daarnaast is een goede landelijke dekking van IAT-centra over Nederland noodzakelijk. De NVVC geeft aan dat het aan de NVN en de NVvR is om hierin keuzes te maken.

Reactie NVvR

De NVvR heeft bij een tweetal onderwerpen opmerkingen. Bij de "*Behandeling van therapieresistente essentiële hypertensie met toepassing van percutane renale denervatie*" (blz. 17: 3.2), merkt de NVvR op dat aan de zin "Consequentie van het vervallen van de voorwaardelijke toelating tot het basispakket en het negatieve standpunt is dat de behandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie vanaf 1 januari 2017 niet langer ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed", zou kunnen worden toegevoegd dat het gaat om de behandeling met percutane renale denervatie. Anders lijkt het alsof de standaard behandeling ook niet meer wordt vergoed.

Bij de "*Behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële thrombolysen*" (blz. 18: 3.3) merkt de NVvR op dat aan de zin "Consequentie van het positieve standpunt is dat de behandeling bij patiënten met een acuut herseninfarct vanaf 1 januari 2017 ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed" zou kunnen worden toegevoegd dat het gaat om behandeling met IAT. Behandeling van het acuut herseninfarct zelf betreft al basiszorg, het gaat hier specifiek om de toevoeging IAT.

Tevens geeft de NVvR aan dat de volgende zin "Er zijn twijfels ontstaan of de in studieverband gevonden werkzaamheid en veiligheid ook in de dagelijkse praktijk gehaald kan worden", wat de NVvR betreft niet juist is en uit de tekst wegge laten zou moeten worden. Met behoud van de tekst ervoor en erna.

Reactie NVN

De NVN heeft een tweetal opmerkingen bij paragraaf 3.3 (herseninfarct IAT). Ten eerste is de NVN van mening dat het woord CLOT dient te worden geschrapt op de een na laatste regel onderaan blz. 17. Ten tweede lijkt het de NVN beter om onderaan blz. 18 uitgebreider te beschrijven wat er nu loopt op het vlak van vaststellen van kwaliteitscriteria en protocollen. De NVN doet hierbij het volgende tekstvoorstel: "Inmiddels heeft op verzoek van de NVN en NVvR een bijeenkomst plaatsgevonden, waarbij alle betrokken partijen aanwezig waren. De criteria, opgesteld door NVN en NVvR, waaraan IAT-centra en individuele interventionalisten zouden moeten voldoen, zijn breed gedeeld. Binnen de NVN heeft daarnaast reeds een eerste bijeenkomst plaatsgevonden om te

¹ (n=50/centra, minimaal 3 operators = interventionalists, minimaal 20 procedures/operator, 24/7 dienst)



komen tot een raamwerk waar een regionaal plan voor de inrichting van de acute beroertezorg aan zou moeten voldoen. Zowel de criteria als het regionaal protocol vormen de basis van een op te stellen kwaliteitsstandaard".

Opmerkingen bij hoofdstuk 5 (knel- en aandachtspunten voor herinrichting voorwaardelijke toelating)

In de inleiding van dit hoofdstuk 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 ook dit jaar hiervoor aanwijzingen te hebben. In de daarop volgende paragrafen gaat u hier vervolgens op in.

Uw toelichting is voor ons echter niet altijd even helder en roept vragen op. Zo stelt u in paragraaf 5.2.1. het volgende:

"Tot op heden zijn drie VT-trajecten afgerond. Het Zorginstituut heeft bij twee van die interventies geconcludeerd dat zij niet bewezen effectief zijn. Door de ruime toegang zijn er meer patiënten dan noodzakelijk¹ aan een behandeling blootgesteld die niet bewezen effectief is. Hierdoor heeft het merendeel van de patiënten die hebben deelgenomen aan het nevenonderzoek een behandeling gekregen waarbij de baten niet opwogen tegen het risico op complicaties. Als de behandelaren hadden kunnen wachten op het beschikbaar komen van de resultaten van het hoofdonderzoek, dan had dit voorkomen kunnen worden. Dit is in lijn met de opvatting dat professionals vanuit hun medische taakopvatting geen zorg zouden moeten aanbieden die nog onvoldoende evidence-based is; uitgezonderd binnen onderzoeksverband dat als doel heeft om te bepalen of de interventie effectief is".

Is de situatie die u beschrijft niet inherent aan studies met een negatieve uitkomst? Kunt u concreet maken op welke situaties/studies u hier doelt? Verder leest de zinsnede "als de behandelaren hadden kunnen wachten op het beschikbaar komen van het hoofdonderzoek" suggestief. Zoals nu geformuleerd, zou gelezen kunnen worden dat artsen patiënten willens en wetens aan onverantwoorde risico's blootstellen. Wij gaan ervan uit dat het niet uw bedoeling is een dergelijk verwijt te maken. Mocht u uw formulering willen handhaven, dan vragen wij u ons een en ander in een gesprek nader toe te lichten.

In paragraaf 5.2.2. stelt u vervolgens:

"De doelstelling snelle toegang voor alle verzekerden tot veelbelovende ontwikkelingen kan niet bij alle VT-trajecten behaald worden. Het is immers niet mogelijk om alle patiënten met de medische indicatie binnen onderzoeksverband te behandelen met de VT interventie. Bij een patiënt die succesvol is behandeld met de standaardbehandeling² is er bijvoorbeeld geen medische noodzaak meer voor een nieuwe behandeling."

Uw stelling roept bij ons vragen op. Is het niet inherent aan voorwaardelijke toelating dat bepaalde patiënten niet behandeld worden (immers controle populatie)? Een nieuwe behandeling komt wel sneller beschikbaar voor een subgroep (interventiegroep), maar wel onder voorwaarde dat ze deelnemen aan de studie. De laatste zin van uw stelling lijkt daarnaast een "open deur".

1 Patiënten die deelnemen aan het hoofdonderzoek.

2 Deze patiënt heeft dan deelgenomen in de controle-arm van het hoofdonderzoek



Tot slot geeft u bij paragraaf 5.2.3 aan:

"Maar één probleem wordt door het aanmaken van unieke DBC-codes niet opgelost. De minister kan namelijk vier keer per jaar een interventie voorwaardelijk toe laten tot het basispakket. Zorginkoop door de zorgverzekeraars vindt echter (in beginsel) één keer per jaar plaats. Indien een interventie in de loop van het jaar voorwaardelijk is toegelaten, dan moeten de zorgverzekeraars alsnog de inkoop van die zorg realiseren. Dit zorgt voor extra werkzaamheden voor de zorgverzekeraars en ziekenhuizen voor een relatief kleine groep patiënten".

Wij vragen ons af of dit echt een knelpunt is. Het is immers toch inherent aan het systeem van voorwaardelijke toelating en er is toch een algemene wens dat innovaties beschikbaar komen. Zorgaanbieders en zorgverzekeraars kunnen ook een afspraak middels nacalculatie contractueel opnemen; op die manier kan innovatie toch doorgang vinden en aangezien de aantallen klein zijn, zal de schadelast beperkt zijn.

Aanvullende opmerkingen

Naast de hiervoor gemaakte opmerkingen vragen wij uw aandacht voor de aanvullende reactie die NVVC ons stuurde. In deze reactie beschrijft de NVVC de tekortkomingen die zij ervaart t.a.v. de implementatie van innovatie als (verzekerde) zorg in Nederland o.a. in het huidige voorwaardelijke toelatingstraject. Wij sluiten deze reactie als bijlage bij onze brief. Wellicht kan deze input van de NVVC u helpen bij de afronding van uw rapport. Wij zullen de input van de NVVC daarnaast inbrengen in het traject dat de minister van VWS: op 21 februari jl. heeft aangekondigd inzake de herinrichting van de regeling voor voorwaardelijke pakkettoelating (kenmerk brief 1097913-161382-Z a).

Met vriendelijke groet,

Mw. Dr. M. Kallewaard,
Directeur Kwaliteit

Bijlage: aanvullende reactie NVVC

Tekortkomingen t.a.v. de implementatie van innovatie als (verzekerde) zorg in Nederland o.a. in huidige VT-traject.

Sinds een aantal jaren is de implementatie van Innovatie als verzekerde zorg in Nederland een probleem geworden. Een kritische houding t.o.v. effectiviteit van (soms dure) innovaties is op zich niet verkeerd om de kwaliteit van de zorg hoog te houden. De angst voor budgetoverschrijding lijkt echter een belangrijker drijfveer te zijn geworden, dan de wens om de Nederlandse patiënt de beste moderne zorg te kunnen bieden. Voor de invoering van het DBC-systeem kon Innovatie, met name in niet-academische centra, in overleg met de Zorgverzekeraar worden ondergebracht onder de paraplu van bestaande zorgcategorieën en gefinancierd uit een lokale component (LPT).

In Academische ziekenhuizen was en is er sowieso een deelbudget voor Innovatieve/Wetenschappelijke zorg, de 'academische component'. Het werd aan de zorgprofessionals en de ziekenhuizen overgelaten om de waarde van dergelijke nieuwe behandelingen a priori in te schatten, deze toe te passen, en de meerwaarde aan te tonen. Op deze manier vonden nieuwe behandelingen hun weg in het bestaande zorgpallet, en werden ze na verloop van tijd opgenomen in het verzekerde zorgpakket bij gebleken effectiviteit, of weer vervangen door andere technieken wanneer dit niet zo was.

Sinds de invoering van het DBC(-DOT)-systeem is een nieuw of gewijzigd zorgproduct, wat niet precies aan de omschrijving van een bestaande DBC voldoet, in principe niet meer declarabel als verzekerde zorg. Innovaties met een geheel nieuwe indicatie komen al helemaal niet in aanmerking voor het verzekerde zorgpakket. Hiervoor dient ofwel een aanvraag te worden gedaan bij de NZa, waarbij aantoonbaar is dat dit in het DBC-DOT systeem dient te worden opgenomen, al of niet met een nieuwe DBC-code en/of nieuw DOT traject. Daarbij kan er een toets betreffende het voldoen aan de 'stand der wetenschap en praktijk' worden gedaan (door het ZiN). Dit omvat een vrij langdurig traject van 2 a 3 jaar. Het alternatief hiervoor, met name bij onvoldoende zekerheid t.a.v. het voldoen aan 'de stand der wetenschap en praktijk', is er sinds enkele jaren een nieuw ingevoerd traject waarbij ziekenhuizen en/of wetenschappelijke verenigingen een behandeling kunnen aanbieden voor Voorwaardelijke Toelating. De behandeling wordt dan voor een periode van 4 jaar vergoed onder voorwaarde dat er een wetenschappelijke studie voor het aantonen van effectiviteit en bij voorkeur ook kosteneffectiviteit aan is gekoppeld. Hoewel het uiteraard goed is dat (nieuwe) behandelingen voor nieuwe indicaties niet zomaar op de markt kunnen komen, is de weg naar verzekerde zorg nu erg (te?) lang en onzeker geworden. Hieronder volgen puntsgewijs een aantal bezwaren tegen de huidige VT-systematiek en de zeer nadelige effecten op de Innovatie kracht in Nederland:

- de goed opgeleide en technisch hoogwaardige Nederlandse centra verliezen aantrekkingskracht om (preklinische) innovatie te testen door de sterke terughoudendheid en lange duur bij de overheid tijdens het proces van het in de verzekerde zorg krijgen van innovaties. Het medisch-ethische toetsingsproces is relatief lang t.o.v. van andere Europese landen door steeds strengere regelgeving. In dit stadium is er van vergoeding van de innovatie helemaal geen sprake, dus moet alles door de leverancier/aanbieder/zorgverlener zelf worden betaald. Grants vanuit derde geldstromen zijn beperkt en kunnen vaak niet snel genoeg inspelen op nieuwe ontwikkelingen door een meestal dogmatisch en traag toekenningsproces. Hiervoor is ook geen ander budget vanuit de overheid of verzekeraar dan wel is dit slechts heel

beperkt of zeer lokaal toepasbaar en meestal niet op te schalen

- Als een leverancier/aanbieder het zorgproduct op de markt heeft gebracht, c.q. CE-markering heeft, is er meestal nog geen sprake van grote gerandomiseerde studies om de kosteneffectiviteit aan te tonen. De nieuwe behandeling valt dan in een gat, en centra die in het preklinische stadium een grote rol hebben gespeeld verliezen die rol ook meteen weer omdat er geen budget beschikbaar is. De algemene ziekenhuizen hebben hier eigenlijk geen specifiek budget voor, de academische component in universitaire centra is meestal reeds vol in gebruik voor andere projecten, en de verzekeraar mag hier geen budget voor vrijgeven. Een VT-traject in gang zetten heeft een lange doorlooptijd, en het opzetten van een goede studie kost tijd en veel geld, waardoor veel vertraging optreedt. Al die tijd heeft de Nederlandse patiënt geen toegang tot deze nieuwe behandelingen, zelfs als dit in ons omringende landen wel goedgekeurde zorg is.
- Sommige nieuwe behandelingen zijn moeilijk te testen in Nederland omdat het om een klein en/of specifiek indicatiegebied gaat. Internationale samenwerking opzetten is een langdurig proces. Hoe kan men dan komen tot een zinvolle studie voor de Nederlandse situatie? Dat laatste wordt desondanks wel veelal door de overheid (ZiN, NZa) gevraagd in het traject richting verzekerde zorg.
- Het is niet altijd duidelijk wie er primair verantwoordelijk is voor het opzetten en financieren van dergelijke studies, het is niet alleen een belang van de leverancier, maar ook van de patiënt, de arts, het ziekenhuis, de verzekeraar, en de overheid.
- Sommige VT-trajecten worden gewoon ingehaald door veel grotere buitenlandse (multicenter) studies waarna de resultaten uit het VT-traject irrelevant worden, dan wel niet meer de vooraf gestelde vraag kunnen beantwoorden, ook omdat tijdens het nogal lange VT-traject geen tussentijdse aanpassingen mogelijk zijn. De vraag rijst dan of dit Nederlandse instrument wel zinvol is of vooral een instrument waarin innovatie vertraagd wordt, mogelijk ook (deels) vanuit kostenbeheersing perspectief.
- In de landen om ons heen is het beoordelingsproces vaak heel anders en geregeld ook sneller. Voor bedrijven is het dan aantrekkelijker om innovatie in het buitenland te starten; Nederland is qua afzetmarkt immers toch maar een klein land binnen Europa.
- De Europese regels worden niet in alle landen op dezelfde manier toegepast, en de nationale afwegingen zijn overal anders. Er is daardoor ongelijkheid van zorg voor patiënten binnen Europa, en het is bijzonder en verontrustend te noemen dat dat met name ook het geval is t.o.v. de ons direct omringende landen zoals België en Duitsland.
- Uitkomsten van wetenschappelijke studies worden niet in alle Europese landen op dezelfde manier beoordeeld; hierdoor kan een innovatie in het ene land worden opgenomen, maar in het andere land o.b.v. dezelfde gegevens juist worden afgewezen. Dit lijkt moeilijk met elkaar te rijmen binnen de Europese unie. Hoewel men bijvoorbeeld bij het ZiN wel internationale contacten hierover heeft en hiermee doende is, heeft dit vooralsnog niet geleid tot meer uniformiteit in Europese procedures.
- Als nieuwe zorgproducten in andere landen wel snel worden opgenomen als verzekerde zorg is de drang voor de leverancier om alleen voor Nederland kostbare aanvullende studies te doen laag. Nederland is dan de uitbijter en niet de norm.
- De regels waaraan moet worden voldoen zijn binnen Nederland niet eenduidig; ieder VT-traject kent zijn eigen procesgang, met zijn eigen opzet en einddoelen. Dan nog is het juist bij innovatieve zorgproducten de vraag tegen welke meetlat deze aangehouden kunnen worden, en bij welke patiëntenpopulatie. Het gaat immers om iets nieuws, wat ook nog vaak in voortgaande ontwikkeling is. Wie bepaalt dan of en wanneer de uitkomst afdoende is?
- De besluitvorming ligt in sommige gevallen ook voor een belangrijk deel buiten de direct betrokken beroepsgroep; bepaalde specialismen krijgen een zware stem in het

opnemen van behandelstrategieën van andere specialismen waarbij de vraag kan rijzen of deze voldoende know-how hebben om dit te beoordelen, voldoende directe betrokkenheid hebben bij de innovatie, dan wel dat er andere (strategische?) motieven een rol spelen bij de (mede)beoordeling.

- Het aantal VT-trajecten wat aangeboden kan worden en ook gefinancierd gaat worden is ongeloofwaardig klein; voor de hele klinische gezondheidszorg gaat het nu slechts om een 10-tal projecten in de afgelopen 3 jaar!! De rest van de Innovaties komt blijkbaar niet eens door het trechterproces heen. Het zeer beperkte budget dat hiervoor beschikbaar is gesteld zowel als de ingewikkelde en langdurige selectieprocedure zijn daar o.a. debet aan. Het is de vraag hoe lang we al deze nieuwe ontwikkelingen onder de stop kunnen houden, terwijl men ons in het buitenland steeds meer inhaalt?

De bovenstaande argumenten beschrijven slechts een deel van de zwakke punten in het bestaande systeem. Voor Innovatie wordt simpelweg te weinig geld vrijgemaakt, zowel in de preklinische als klinische fase. De preklinische fase moet dus feitelijk door een leverancier of een centrum zelf worden betaald. Als een behandeling op de markt komt met een CE-markering maar buiten een bestaande DBC-formulering valt duurt het vaak nog lang voordat er voldoende effectiviteit en kosteneffectiviteitsdata zijn, en is het maar de vraag of deze data zullen voldoen aan de Nederlandse norm zelfs als alle landen om ons heen de behandeling wel in de verzekerde zorg opnemen.

De Nederlandse patiënt verliest daarmee de aansluiting met lotgenoten in het buitenland die wel van deze innovaties kunnen profiteren. De Nederlandse arts loopt niet meer vooraan mee als het gaat om technisch hoogwaardige en Innovatieve zorg te kunnen leveren en daar internationaal wetenschappelijk in de frontlinie mee te draaien. Nederland dreigt hierdoor haar koppositie als innovatief land te verspelen, iets waar de politiek in de afgelopen jaren juist een speerpunt van wilde maken.

Er is dus behoefte aan een snelle aanpassing van het VT-traject en alternatieve trajecten en mogelijkheden waarbij het veld weer meer zelf aan het stuur zit om innovaties te kunnen beproeven en implementeren. Hierbij zou de overheid meer een faciliterende en ondersteunende rol moeten innemen met de goede kennis die er zeker is bij o.a. het ZiN en de NZa. Er zijn zonder enige twijfel goede controle-instrumenten in te bouwen om de veiligheid van de patiënt te waarborgen en zorgen dat dit niet leidt tot excessieve kosten stijging.