Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Zorg

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. dr. H. Schelleman
T +31 (0)6 468 468 37

2020012990

Datum 27 maart 2020
Betreft Voorwaardelijke toelating tot het basispakket
Voortgangsrapportage verslagjaar 2019

Onze referentie
2020012990

Geachte heer Van Rijn,

Graag bied ik u hierbij de voorwaardelijke toelating voortgangsrapportage verslagjaar 2019 aan.

Op verzoek van de minister van VWS brengt Zorginstituut Nederland jaarlijks een rapport uit over de voortgang van de lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten. Dit rapport bevat de voortgangsrapportage van verslagjaar 2019 betreffende de trajecten die toen gaande waren.

Bij de meeste trajecten is de inclusie afgerond of verloopt de inclusie naar verwachting. Bij twee trajecten verloopt de inclusiesnelheid echter niet zoals gepland. Bij deze twee trajecten is er bij patiënten (nog steeds) een grote behoefte aan een behandeling met de betreffende interventie. Op dit moment werken de onderzoeksgroepen hard aan alternatieven om de trajecten binnen 7 jaar af te ronden. Wij adviseren u daarom om de ontwikkelingen het aankomend jaar af te wachten voordat u een definitief besluit neemt over deze twee trajecten.

Hieraan wil ik toevoegen dat de gevolgen van het coronavirus niet meegenomen zijn in het rapport. Wij zullen de effecten hiervan nauw in de gaten houden de komende tijd en u indien nodig daarvan op de hoogte brengen.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Voorwaardelijke toelating tot het basispakket
Voortgangsrapportage verslagjaar 2019

Datum 24 maart 2020
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2019022932
Opdrachtgever	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)
Contactpersoon	mw. dr. H. Schelleman +31 (0)6 468 468 37
Afdeling	Sector Zorg
Uitgebracht aan	de minister voor Medische Zorg en Sport

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—7

1 Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket—9
1.1 Achtergrond—9
1.2 Vormgeving: voorwaardelijke toelating tot het basispakket—9
1.2.1 Onderdeel van het basispakket—9
1.2.2 Verplichting verzekerde: deelneming aan onderzoek—10
1.3 Verloop van de voorwaardelijke toelatingstrajecten—10

2 Totstandkoming voortgangsrapportage—13

3 De voorwaardelijke toelatingstrajecten—15
3.1 Inleiding—15
3.2 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie—15
3.3 Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie—15
3.4 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV—16
3.4.1 Voortgang hoofdonderzoek (TIL studie) en nevenonderzoek—16
3.4.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—16
3.4.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—16
3.4.4 Conclusie m.b.t. de voortgang—17
3.5 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie—17
3.5.1 Voortgang hoofdonderzoek (BREAST trial)—17
3.5.2 Commentaar van de onderzoeksgroep—17
3.5.3 Conclusie m.b.t. de voortgang—17
3.6 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie—18
3.6.1 Voortgang hoofdonderzoek (PTED-studie) en nevenonderzoek—18
3.6.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—18
3.6.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—18
3.6.4 Conclusie m.b.t. de voortgang—18
3.7 Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie—19
3.7.1 Voortgang hoofdonderzoek (MIND-DC) en nevenonderzoek—19
3.7.2 Conclusie m.b.t. de voortgang—19
3.8 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage—19
3.8.1 Voortgang hoofdonderzoek (No.2-trial) en nevenonderzoek—20
3.8.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—20
3.8.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—20
3.8.4 Conclusie m.b.t. de voortgang—20
3.9 Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker—21

3.9.1 Voortgang hoofdonderzoek (SUBITO) en nevenonderzoek—21
3.9.2 Commentaar van de onderzoeksgroep—21
3.9.3 Conclusie m.b.t. de voortgang en advies aan de minister—22
3.10 Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht—22
3.10.1 Voortgang hoofdonderzoek (PERISCOPE II) en nevenonderzoek—22
3.10.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—22
3.10.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—23
3.10.4 Conclusie m.b.t de voortgang—23
3.11 CardioMEMS arteria pulmonalis (AP) monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen—23
3.11.1 Voortgang hoofdonderzoek—23
3.11.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—24
3.11.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—24
3.11.4 Conclusie m.b.t de voortgang—24
3.12 Behandeling met Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem—24
3.12.1 Voortgang hoofdonderzoek—25
3.12.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—25
3.12.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—25
3.12.4 Conclusie m.b.t de voortgang—25
3.13 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis met ernstige functionele beperkingen—25
3.13.1 Voortgang hoofdonderzoek—26
3.13.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—26
3.13.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—26
3.13.4 Conclusie m.b.t de voortgang—26
3.14 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen—27
3.14.1 Voortgang hoofdonderzoek—27
3.14.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—27
3.14.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—27
3.14.4 Conclusie m.b.t de voortgang—27

4 Kostenbeslag VT-trajecten 2019—29

5 Reacties van partijen—31
5.1 Reacties van partijen—31

6 Vaststelling rapport—33

7 Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-trajecten—35

Samenvatting

Uitgangspunt van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is dat alleen zorg die als effectief en kosteneffectief beschouwd kan worden onderdeel zou moeten uitmaken van het basispakket. Als er geen gegevens zijn over de effectiviteit t.o.v. de standaardbehandeling in Nederland, of de gegevens van onvoldoende methodologische kwaliteit zijn, moet de conclusie volgen dat de betreffende zorg niet conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' is en dat het daarom niet uit het basispakket vergoed mag worden. Het feit dat zorg niet wordt vergoed kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan nadelig zijn voor patiënten als het gaat om een behandeling die uiteindelijk effectiever blijkt te zijn dan de standaardbehandeling en voor de maatschappij als het gaat om een behandeling die uiteindelijk minstens even effectief blijkt te zijn maar goedkoper is dan de standaardbehandeling.

Met name als het gaat om potentieel veelbelovende zorg kan het van belang zijn om, door middel van een tijdelijke vergoeding onder voorwaarden, te bevorderen dat het verzamelen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de zorg voortvarend verloopt. Sinds 1 januari 2012 heeft VWS de mogelijkheid om potentieel veelbelovende zorg die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zvw. De voorwaarde bestaat uit het verzamelen van gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de zorg. Aan het einde van de periode van voorwaardelijke toelating (verder te noemen: VT) beoordeelt Zorginstituut Nederland (verder te noemen het Zorginstituut) op basis van de beschikbare onderzoeksgegevens 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.

Per 1 januari 2019 is het niet meer mogelijk om nieuwe aanvragen in te dienen voor VT, omdat VT is vervangen door een nieuwe subsidieregeling Veelbelovende Zorg. Aanvragen die zijn ingediend voor 1 januari 2019 én de lopende trajecten zullen volgens het kader van VT worden afgerond. Op verzoek van VWS brengt het Zorginstituut jaarlijks een rapport uit over de voortgang van de lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten (verder te noemen VT-trajecten). Dit rapport bevat de voortgangsrapportage van het verslagjaar 2019 betreffende de 13 trajecten die toen gaande waren.

Samengevat is de voortgang van de VT-trajecten als volgt.

Twee VT-trajecten zijn in 2019 afgerond, namelijk:
1 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC);
2 Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie.

Met betrekking tot het eerste onderwerp was de conclusie dat bij patiënten met stadium III coloncarcinoom en een hoog risico op uitzaaiingen in de buikholte adjuvante HIPEC niet voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk, waardoor deze behandeling per 1 oktober 2019 niet langer onderdeel is van het basispakket. Occipitale zenuwstimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn voldoet daarentegen wel aan 'de stand van de

wetenschap en praktijk', waardoor deze interventie per 1 januari 2020 onderdeel blijft van het basispakket.

Bij de volgende drie VT-trajecten is de laatste patiënt geïncludeerd in het onderzoek.

3 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie;
4 Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie;
5 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie.

Het Zorginstituut zal in de aankomende jaren op basis van (inter)nationale verzamelde onderzoeksresultaten, alsmede een actuele systematische review van de internationale literatuur, een standpunt innemen over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Bij de volgende zes VT-trajecten loopt de inclusie op schema of (iets) achter. Bij alle trajecten verwachten de onderzoeksgroepen binnen de resterende tijd alle benodigde patiënten te kunnen includeren.

6 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV;
7 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage;
8 CardioMEMS arteria pulmonalis monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen;
9 Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem;
10 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis met ernstige functionele beperkingen;
11 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen.

Bij de laatste twee VT-trajecten verloopt de inclusie niet zoals gepland en is verlening van de trajecten in de toekomst noodzakelijk om alle benodigde patiënten te kunnen includeren.

12 Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker;
13 Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht.

Bij deze twee trajecten kunnen wij echter nog niet inschatten of het aannemelijk is dat de trajecten binnen de maximale termijn van 7 jaar afgerond kunnen worden. Daarom adviseren wij u om in 2020 de ontwikkelingen af te wachten voordat u een definitief besluit neemt over deze trajecten.

Inleiding

Sinds 1 januari 2012 heeft VWS de mogelijkheid om potentieel veelbelovende interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). De voorwaarde bestaat uit het verzamelen van gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen ten laste van de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating (verder te noemen VT) is gekoppeld. Per 1 januari 2019 is het niet meer mogelijk om nieuwe vragen in te dienen voor VT, omdat het instrument VT is vervangen door een nieuwe subsidieregeling Veelbelovende Zorg. Aanvragen die echter voor 1 januari 2019 zijn ingediend en de lopende trajecten zullen volgens het kader van VT worden afgerond.

Dit rapport bevat de voortgangsrapportage betreffende de voorwaardelijke toelatingstrajecten (verder te noemen VT-trajecten) die in 2019 gaande waren. Het gaat dan om de 13 interventies die de minister tot en met 31 december 2019 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket. Mochten wij bij een traject stagnatie in de voortgang van het onderzoek of relevante ontwikkelingen signaleren die een succesvolle afloop van het VT-traject (kunnen) belemmeren, dan zullen wij daarvan melding maken en, zo nodig, daarop toegesneden voorstellen tot besluitvorming doen.

De opbouw van dit rapport is als volgt. In hoofdstuk 1 gaan wij kort in op de achtergrond van VT tot het basispakket en in hoofdstuk 2 bespreken wij hoe de voortgangsrapportage tot stand is gekomen. In hoofdstuk 3 gaan wij per VT-traject in op de voortgang, eventuele bijzonderheden en trekken wij een conclusie over de voortgang van het VT-traject. Indien noodzakelijk, geven wij tevens de minister een advies over het al dan niet continueren of verlengen van de duur van een VT-traject. In hoofdstuk 4 wordt het kostenbeslag voor kalenderjaar 2019 weergegeven. Hoofdstuk 5 bevat een samenvatting van de reacties van de partijen aan wie wij het conceptrapport ter consultatie hebben voorgelegd en onze reactie hierop. Hoofdstuk 6 betreft de datum van vaststelling en verzending van dit rapport aan de minister voor Medische Zorg en Sport.

1 Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket

1.1 Achtergrond

Uitgangspunt van de Zvw is dat alleen zorg die als effectief en kosteneffectief beschouwd kan worden onderdeel zou moeten uitmaken van het basispakket. De eis van effectiviteit is expliciet vastgelegd in de wet. De formulering in de wet is dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut heeft als taak om te verduidelijken, desgewenst, of zorg voldoet aan dit criterium.[1] 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 een behandeling die uiteindelijk effectiever blijkt te zijn dan de standaardbehandeling en voor de maatschappij als het gaat om een behandeling die uiteindelijk minstens even effectief blijkt te zijn maar goedkoper is dan de standaardbehandeling. Met name dus als het gaat om potentieel veelbelovende zorg kan het van belang zijn om, door middel van een tijdelijke vergoeding onder voorwaarden, te bevorderen dat het verzamelen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de zorg voortvarend verloopt.[2] Op basis van deze gegevens kan vervolgens een goed onderbouwd oordeel van het Zorginstituut volgen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie bij de betreffende indicatie. Valt de beoordeling van het Zorginstituut over de effectiviteit positief uit dan is de zorg definitief onderdeel geworden van het basispakket; bij een negatieve beoordeling is de zorg niet langer onderdeel van het basispakket.

1.2 Vormgeving: voorwaardelijke toelating tot het basispakket

1.2.1 Onderdeel van het basispakket

VWS heeft op 1 januari 2012 het instrument van VT tot het basispakket geïntroduceerd. Hierbij wordt de interventie waar het om gaat tijdelijk als te verzekeren prestatie opgenomen in het basispakket en hebben verzekerden gedurende de periode van VT aanspraak op (vergoeding van) de interventie op grond van hun zorgverzekering. Per 1 januari 2019 is de mogelijkheid gestopt om aanvragen in te dienen voor VT. De drie aanvragen die voor deze datum zijn ingediend zullen nog volgens het kader van VT worden afgerond.[3] VWS heeft middelen gereserveerd voor alle trajecten (incl. 1 VT-traject wat nog niet gestart is).

In het Besluit zorgverzekering (Bzv) is bepaald dat de minister voor Medische Zorg en Sport de mogelijkheid heeft om – bij ministeriële regeling – zorg die niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' tijdelijk toe te laten tot het basispakket.[4] Bedoeling is dat gedurende de periode van VT gegevens worden

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

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

[3] Het gaat hierbij om blaaspoelvloeistoffen bij PBS met Hunnerse laesies. Verder is per 1 januari 2020 nusinersen (Spinraza®) voor de benadeling van SMA bij patiënten 9,5 jaar en ouder én de toevoeging van HIPEC aan primaire debuling bij stadium III ovariumcarcinoom voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket.

[4] De mogelijkheid van VT is opgenomen in artikel 2.1, lid 5, van het Bzv en geldt voor geneeskundige zorg,

verzameld over de (kosten)effectiviteit van de behandeling.

1.2.2 Verplichting verzekerde: deelneming aan onderzoek

Beslist de minister voor Medische Zorg en Sport tot VT voor 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.[5] Dit onderzoek bestaat in ieder geval uit een methodologisch hoogwaardige studie waarmee de (kosten)effectiviteit van de interventie ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling kan worden aangetoond, het hoofdonderzoek. Daarnaast kan een nevenonderzoek worden opgezet.[6] In de praktijk bestaat het hoofdonderzoek meestal uit een gerandomiseerd gecontroleerde trial en het nevenonderzoek uit een niet-vergelijkende studie. Het nevenonderzoek wordt over het algemeen pas gestart als het hoofdonderzoek vol zit. In die periode is de VT namelijk nog van kracht en bestaat er dus aanspraak op de zorg. In het nevenonderzoek kunnen aanvullende gegevens worden verzameld over bijvoorbeeld complicaties of toepassing in de dagelijkse praktijk.

1.3 Verloop van de voorwaardelijke toelatingstrajecten

De onderzoekers zijn verplicht om twee keer per jaar een bijeenkomst voor een klankbordgroep te organiseren, waaraan de convenantspartijen[7] deelnemen. Tevens kunnen aan deze bijeenkomst vertegenwoordigers van de zorgverzekeraars (ZN), het Zorginstituut en ZonMw deelnemen. Tijdens de bijeenkomst wordt de voortgang van het onderzoek/de onderzoeken gepresenteerd en worden alle bijzonderheden (incl. nieuwe publicaties van de resultaten van (inter)nationale onderzoeken) die zich voordoen besproken. Daarnaast wordt verwacht dat de onderzoeksgroep jaarlijks de kosten en volume(s) van de voorwaardelijk toegelaten zorg aanlevert.

Uiterlijk zes maanden voor het einde van de VT worden de resultaten van het hoofdonderzoek aan het Zorginstituut gerapporteerd. Op basis hiervan en een systematische review van de dan actuele medisch-wetenschappelijke literatuur over het onderwerp, vormt het Zorginstituut zich een oordeel over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.[8] 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

---

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.

[5] 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.

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

[7] Als de minister heeft besloten dat de betreffende interventie een potentiële kandidaat is, wordt vervolgens aan de relevante partijen verzocht om voorafgaand aan de VT afspraken te maken met elkaar over een succesvol verloop van het traject. Deze afspraken worden vastgelegd in een convenant.

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

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

2 Totstandkoming voortgangsrapportage

De voortgangsrapportage betreft de VT-trajecten die in 2019 gaande waren. Het gaat om 13 interventies die de minister tot en met 31 december 2019 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket, te weten:

1 Behandeling van coloncarcinoom met adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie;
2 Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie;
3 Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV;
4 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie;
5 Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie;
6 Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie;
7 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage;
8 Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker;
9 Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht;
10 CardioMEMS arteria pulmonalis monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen;
11 Behandeling met Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem;
12 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis met ernstige functionele beperkingen;
13 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen.

Per VT-traject is een klankbordgroep samengesteld die in beginsel twee keer per jaar op uitnodiging van de onderzoeksgroep bijeenkomt. In die bijeenkomsten wordt met alle betrokken partijen de voortgang van en bijzonderheden in de uitvoering van het/de onderzoek(en) besproken. Voor dit rapport hebben wij gebruik gemaakt van de – van iedere onderzoeksgroep ontvangen – verslagen van de klankbordbijeenkomsten en een recente update. Daarnaast hebben wij aan de onderzoeksgroep gevraagd om tekst aan te leveren voor de paragrafen 'ontwikkelingen in de internationale literatuur' en 'commentaar van de onderzoeksgroep'.

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

- aanduiding van interventie en indicatie, periode van VT en achtergrondinformatie;
- informatie over de voortgang van het hoofdonderzoek en eventueel nevenonderzoek;
- ontwikkelingen in de internationale literatuur;
- commentaar van de onderzoeksgroep;
- conclusie en, indien van toepassing, advies aan de minister.

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

3 De voorwaardelijke toelatingstrajecten

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de voortgang van de 13 VT-trajecten die in 2019 gaande waren.

Twee VT-trajecten, te weten adjuvante HIPEC bij stadium III coloncarcinoom en occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn zijn inmiddels afgerond. Wij beperken ons daarom bij deze onderwerpen tot een korte beschrijving van de eindbeoordeling en afwikkeling van het traject.

3.2 Behandeling 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 stadium III coloncarcinoom en een hoog risico op peritoneale metastasering. Tijdens de periode van VT is in Nederland een gerandomiseerd onderzoek (genaamd COLOPEC) uitgevoerd naar de effectiviteit van adjuvante HIPEC gevolgd door standaard adjuvante systemische chemotherapie t.o.v. alleen systemische chemotherapie bij patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan van een T4 of geperforeerd coloncarcinoom. Het Zorginstituut heeft op basis beschikbare onderzoeksresultaten geconcludeerd dat adjuvante HIPEC niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met een coloncarcinoom en hoog risico op uitzaaiingen in de buikholte. Alle betrokken partijen konden zich vinden in deze conclusie.

Consequentie van het aflopen van de periode van VT en het negatieve standpunt is dat adjuvante HIPEC bij patiënten met stadium III coloncarcinoom en een hoog risico op peritoneale metastasering vanaf 1 oktober 2019 niet langer ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. Een uitgebreide beschrijving van de beoordeling door het Zorginstituut is terug te vinden in het standpunt genaamd 'Adjuvante Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) bij stadium III carcinoom en een hoog risico op peritoneale metastasering' van 17 september 2019.[9]

3.3 Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie

De minister heeft occipitale zenuwstimulatie van 1 januari 2016 tot 1 januari 2020 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Tijdens de periode van VT is in Nederland een gerandomiseerd onderzoek (genaamd ICON) uitgevoerd naar de effectiviteit van de toevoeging van occipitale zenuwstimulatie aan de standaardbehandeling bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Het Zorginstituut heeft op basis van de beschikbare onderzoeksresultaten geconcludeerd dat de behandeling bij de betreffende aandoening voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

[9] https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2019/09/12/adjuvante-hypertherme-intraperitoneale-chemotherapie-hipec-bij-stadium-iii-coloncarcinoom-en-een-hoog-risico-op-peritoneale-metastasering

Consequentie van het positieve standpunt is dat occipitale zenuwstimulatie bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn vanaf 1 januari 2020 ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. Een samenvatting van de beoordeling door het Zorginstituut is terug te vinden op de webpagina genaamd 'occipitale zenuwstimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn ' van 10 december 2019.[10]

3.4 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 2022 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met inoperabel melanoom stadium IIIC of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom. Voor de behandeling zijn verschillende geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar (o.a. ipilimumab [2011], nivolumab [2015], pembrolizumab [2015] en nivolumab+ipilimumab [2016]). De kans op een respons van deze behandelingen varieert van 10-20% voor ipilimumab tot ongeveer 30-40% voor zowel nivolumab als pembrolizumab en 50-60% voor de combinatie nivolumab+ipilimumab.
Er komen jaarlijks circa 50 patiënten in Nederland in aanmerking voor de behandeling met TIL.

3.4.1 Voortgang hoofdonderzoek (TIL studie) en nevenonderzoek

In een gerandomiseerd onderzoek (TIL studie) wordt de effectiviteit van de behandeling met TIL vergeleken met die van het geneesmiddel ipilimumab bij volwassen patiënten met inoperabel melanoom stadium IIIC of gemetastaseerd melanoom. Op 31 december 2019 bedroeg het totaal aantal gerandomiseerde patiënten 101[11] van de benodigde 168 patiënten. Hoewel de inclusie in Nederland en Denemarken is toegenomen, loopt het aantal inclusies achter op planning (137 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht echter binnen de resterende 12 maanden van de inclusieperiode de overige patiënten te kunnen includeren, omdat de verwachting is dat in 2020 twee of drie nieuwe buitenlandse behandelcentra gaan deelnemen aan het onderzoek.

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

3.4.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Een lopende fase II studie naar TIL behandeling bij patiënten met gemetastaseerd melanoom, uitgevoerd door het biotech bedrijf Iovanc, liet een vroege overall response zien van 40,5% in 42 melanoom patiënten die allen anti-PD-1 refractair waren.[12] Deze studie laat zien dat TIL therapie ook na meerdere lijnen behandeling (inclusief anti-PD-1) een respons teweeg kan brengen. Volgens de onderzoeksgroep zijn dit hoopgevende en veelbelovende data voor deze patiëntengroep, zeker gezien de lage responskans van 10-12% met ipilimumab.

3.4.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep geeft aan grote stappen te hebben gezet om drie nieuwe behandelcentra in het buitenland (namelijk in Heidelberg, Lausanne en Barcelona) te laten deelnemen aan de studie om zo de inclusiesnelheid te verhogen. Samen met het al deelnemende centrum in Denemarken streeft het NKI ernaar het beoogde aantal patiënten van 168 binnen de gestelde termijn van het voorwaardelijke toelatingstraject te includeren.

[10] https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2019/12/10/standpunt-ons

[11] In totaal zijn 75 van de 101 patiënten in Nederland geïncludeerd.

[12] Sarnaik et al. Gepresenteerd tijdens de SMR Annual Meeting November 2019.

3.4.4 Conclusie m.b.t. de voortgang

De inclusie van de TIL studie loopt achter op het geplande schema. Dit komt voornamelijk doordat de buitenlandse centra nog niet gestart zijn met de includeren van patiënten. De inclusiesnelheid in het Nederlandse centrum is in 2019 wel voldoende op gang gekomen. Door de verrichtingen van de onderzoeksgroep is het nog theoretisch haalbaar om vóór 2021 alle benodigde patiënten in het onderzoek te includeren, mits de nieuwe centra op korte termijn gaan deelnemen aan het onderzoek. In 2020 zullen wij het aantal inclusies nauwlettend blijven volgen.

3.5 Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie

De behandeling met autologe vettransplantatie (AFT) is vanaf 1 oktober 2015 tot 1 oktober 2022 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor het uitvoeren van een borstreconstructie na een borstverwijderingsoperatie ter behandeling of preventie van borstkanker. AFT betreft een nieuwe borstreconstructietechniek waarbij gebruik wordt gemaakt van eigen vetcellen als transplantaat in de borst. Jaarlijks krijgen circa 2.000 vrouwen een borstreconstructie na borstamputatie.

3.5.1 Voortgang hoofdonderzoek (BREAST trial)

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (BREAST trial) wordt de effectiviteit van AFT[13] vergeleken met de standaardbehandeling (borstimplantaten) bij patiënten die een borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan ter behandeling of ter preventie van borstkanker. De inclusie is op 30 september 2019 gestopt. Op dat moment waren 186 van de benodigde 196 patiënten geïncludeerd in het onderzoek. De onderzoeksgroep verwacht dat dit voldoende is voor de analyses, omdat het percentage uitvallers lager is dan verwacht. De behandelperiode van de laatst geïncludeerde patiënt loopt nog. Naar verwachting kan de follow-periode eind juli 2021 afgerond worden.

U heeft op 15 november 2019 besloten dat bij dit traject een nevenonderzoek mag starten. Het Zorginstituut heeft u dit geadviseerd vanwege twee belangrijke ontwikkelingen. Ten eerste leken de interim-resultaten van de BREAST studie niet te wijzen op een verslechtering van de kwaliteit van leven of een verhoogd risico op bijwerkingen met AFT t.o.v. borstimplantaten. Ten tweede willen, mede door de negatieve aandacht voor borstimplantaten in de afgelopen paar jaar, meer vrouwen een borstreconstructie met lichaamseigen weefsel (zoals AFT).De onderzoeksgroep verwacht dat de METC in het tweede kwartaal van 2020 goedkeuring zal geven voor de start van het nevenonderzoek. Aan dit onderzoek kunnen maximaal 350 patiënten deelnemen.

3.5.2 Commentaar van de onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep is de minister erkentelijk voor het creëren van de mogelijkheid om alsnog een nevenstudie te starten. Deze nevenstudie geeft maximaal 350 patiënten de mogelijkheid om alvorens het VT-traject afloopt een borstreconstructie middels AFT te ontvangen. De METC van het Maastricht Universiteit Medisch Centrum zal zich begin februari 2020 beraden over het onderzoeksprotocol van de nevenstudie. Na het verkrijgen van de goedkeuring voor de start van het onderzoek, is de onderzoeksgroep voornemens om het Zorginstituut goedkeuring te vragen voor deelname van 4 extra behandelcentra, namelijk Jeroen Bosch Ziekenhuis, het Medisch Centrum Leeuwarden, VieCuri Venlo en het Rijnstate Ziekenhuis Arnhem.

3.5.3 Conclusie m.b.t. de voortgang

De inclusieperiode van het hoofdonderzoek is gestopt. Vóór 1 april 2022 zal de onderzoeksgroep het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een

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

actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut en ZonMw inleveren. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of AFT bij deze patiëntengroep voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Relevant is nog om op te merken dat een eventueel positief standpunt mogelijk gepaard zal gaan met een aantal waarborgen. Dit zou bijvoorbeeld kunnen bestaan uit een monitoringsplicht van het gemiddeld aantal AFT-sessies per patiënt.

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

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

3.6.1 Voortgang hoofdonderzoek (PTED-studie) en nevenonderzoek

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (PTED-studie) wordt de effectiviteit van PTED vergeleken met open microdiscectomie bij patiënten met LRS bij lumbale hernia. In totaal zijn drie chirurgen getraind in de PTED techniek. Eind maart 2019 is de inclusieperiode beëindigd. Dit was 4 maanden later dan oorspronkelijk gepland. Toen waren 332 van de beoogde 382 patiënten geïncludeerd in het hoofdonderzoek en 283 van de beoogde 300 patiënten in de leercurve. Eerst zullen de 332 patiënten van het hoofonderzoek geanalyseerd worden. Vervolgens de leercurve patiënten. Als er geen verschil in effectiviteit is tussen de twee groepen, hoofdanalyse en leercurve, dan zal de totale groep van 615 patiënten als één groep geanalyseerd worden. De verwachte datum dat de eindrapportage bij het Zorginstituut en ZonMw ingediend zal worden, is 31 mei 2020.[14]

Op 31 december 2019 waren 81 patiënten geïncludeerd in het nevenonderzoek. In het nevenonderzoek kunnen jaarlijks 175 patiënten met PTED behandeld worden.

3.6.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Sinds de start van het onderzoek zijn er drie gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd naar de effectiviteit van PTED t.o.v. open microdiscectomie, namelijk vaan Gibson et al. 2016; Akcakaya et al. 2016 en Chen et al. 2018. De onderzoeksgroep gaat het systematische review van Kamper et al. in de komende maanden updaten met de onderzoeksresultaten van deze 3 onderzoeken.

3.6.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

De onderzoekgroep is op dit moment al begonnen met de voorbereidende werkzaamheden voor de effectiviteits- en kosteneffectiviteitsanalyse.

3.6.4 Conclusie m.b.t. de voortgang

De onderzoeksgroep zal vóór 1 juni 2020 het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut en ZonMw indienen. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of PTED bij deze patiëntengroep voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en of de behandeling doelmatig is. Relevant is

[14] De resultaten van de hoofdanalyse, leercurve en eventueel totale groep zullen alle drie gepresenteerd worden in de eindrapportage.

nog om op te merken dat een eventueel positief standpunt/advies mogelijk gepaard zal gaan met een aantal waarborgen van de beroepsgroepen. Dit zou bijvoorbeeld kunnen bestaan uit kwaliteitseisen voor het trainen van (nieuwe) chirurgen en/of een set van kwaliteitseisen voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren.

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

Met ingang van 1 april 2016 tot 1 augustus 2022 is dendritische cel vaccinaties voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met melanoom stadium IIIB en IIIC na een complete resectie. Ondanks dat de huidige behandeling[15] in opzet curatief is, is de kans groot (~50%) dat de kanker terugkomt met metastasen op afstand. Sinds juni 2019 is nivolumab door de EMA geregistreerd voor deze indicatie. Daarnaast is de combinatiebehandeling van adjuvante dabrafenib en trametinib geregistreerd voor de behandeling van BRAF-V600E of BRAF-V600K-gemuteerde stadium III melanoom.
In Nederland worden per jaar 300 tot 350 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met een melanoom stadium IIIB en IIIC.

3.7.1 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 1 januari 2019 is de inclusie gestopt vanwege de komst van een nieuwe behandeling (nivolumab). Op dat moment waren 151 patiënten geïncludeerd in het onderzoek. Door de follow-up periode te verlengen van 24 naar 31 maanden is de verwachting van de onderzoeksgroep dat er voldoende power is voor de analyses. De verwachte datum dat de eindrapportage bij het Zorginstituut en ZonMw ingediend zal worden, is 31 januari 2022.

De onderzoeksgroep heeft recent besloten dat er geen nevenonderzoek zal worden gestart. De redenen hiervoor zijn dat er alternatieve behandelopties zijn voor deze patiëntengroep en de resultaten van de interim-analyse minder positief waren dan verwacht.

3.7.2 Conclusie m.b.t. de voortgang

Het aantal geplande inclusies is niet bereikt in het hoofdonderzoek. Echter, door verlenging van de follow-up periode, is de verwachting dat het Zorginstituut in de toekomst een standpunt kan innemen over de effectiviteit van dendritische cel vaccinaties t.o.v. de standaardbehandeling bij deze patiëntengroep. Vóór 1 februari 2022 zal de onderzoeksgroep het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut en ZonMw inleveren. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of dendritische cel vaccinaties bij deze patiëntengroep voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en of de behandeling doelmatig is. Relevant is nog om op te merken dat, indien de onderzoeksresultaten positief zijn, er voldoende hospital exemption(s) moeten zijn om alle patiënten in Nederland te behandelen.

3.8 Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage

Met ingang van 1 oktober 2016 tot 1 januari 2022 is sacrale neuromodulatie (SNS) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten

[15] De huidige behandeling is resectie.

met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage. Voor kinderen en volwassenen met ernstige therapieresistente functionele obstipatie is een zeer ingrijpende operatie op dit moment de enige behandeloptie. SNS is een alternatieve behandeling en zou in de stepped care behandeling vóór chirurgie aan de orde zijn.
In 2016 schatte de onderzoeksgroep in dat elk jaar circa 25 patiënten met functionele obstipatie therapieresistent worden.

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

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek wordt de effectiviteit van SNS toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling vergeleken met alleen de gebruikelijke behandeling bij patiënten met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage. Op 31 december 2019 bedroeg het aantal gerandomiseerde deelnemers 61 van de benodigde 67[16] patiënten. De onderzoeksgroep verwacht binnen de resterende 6 maanden van de inclusieperiode de overige patiënten te kunnen includeren.

Op 31 december 2019 namen 13 patiënten deel aan het nevenonderzoek.

3.8.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Er zijn 5 artikelen in 2019 over SNS gepubliceerd. In de systematische review van Iancona et al.2019 bleek dat SNS effectief is bij kinderen met therapieresistente obstipatie en dat de effecten aanhouden bij 2 jaar follow-up. Verder had in een voortijdig gestopte gerandomiseerde studie 58% van de patiënten met therapieresistente obstipatie na 6 maanden een positief effect op de uitkomstmaat PAC-SYM (Yiannakou et al. 2019). Deze uitkomstmaat bleek echter een slechte voorspeller voor lange-termijn respons. Daarnaast was er in een vergelijkbare studie een lage respons bij patiënten met geïsoleerde obstipatie (Wildmann et al. 2019). In de studie van Gortazar de Las Casas et al. 2019 leek SNS op basis van retrospectieve data een valide behandeloptie bij een geselecteerde patiëntengroep. Daarbij werd wel geconcludeerd dat het selectieproces van patiënten verbeterd moet worden. Tot slot zijn ook de prospectief verzamelde data gepubliceerd van een retrospectieve studie waarin SNS een veilige en effectieve behandeling was bij patiënten met specifiek slow-transit obstipatie, maar dat de effecten op termijn afnamen (Schiano di Visconte et al. 2019).

3.8.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

Op 1 januari 2020 kwamen er 4 patiënten in aanmerking komen voor deelname die nog niet gerandomiseerd waren. Mede daardoor verwacht de onderzoeksgroep binnen de resterende 6 maanden de overige patiënten te kunnen includeren.

3.8.4 Conclusie m.b.t. de voortgang

Het benodigde aantal inclusies in het hoofdonderzoek is bijna bereikt. In 2021 zal de onderzoeksgroep het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij het Zorginstituut inleveren. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of de betreffende behandeling bij deze patiëntengroep voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Relevant is nog om op te merken dat een eventueel positief standpunt mogelijk gepaard zal gaan met een aantal waarborgen van de beroepsgroep. Dit zou bijvoorbeeld kunnen bestaan uit kwaliteitseisen voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren en een indicatieprotocol waarin omschreven staat welke patiënten in aanmerking komen voor de interventie.

[16] Dit aantal is verhoogd van 64 naar 67 vanwege 3 drop-outs.

3.9 Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en met 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker

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

3.9.1 Voortgang hoofdonderzoek (SUBITO) en nevenonderzoek

In het internationaal[17], gerandomiseerd onderzoek (SUBITO) wordt de effectiviteit van (neo-adjuvante) geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie vergeleken met die van de standaardbehandeling[18] bij volwassen patiënten (18-65 jaar) met BRCA1-like stadium III borstkanker. Op 31 december 2019 bedroeg het aantal inclusies 68 van de benodigde 174 patiënten. Het benodigde aantal patiënten is niet gehaald binnen de geplande inclusieperiode. In Nederland zijn 68 van de benodigde 108[19] patiënten geïncludeerd. De belangrijkste oorzaken voor het achterblijven van de patiëntinclusie zijn:

- de vertraagde opstart van de studie in Frankrijk, met name door een personeelstekorten in Parijs waardoor de METC indiening daar strandde en problemen met de Franse ethische commissie. De verwachting van de onderzoeksgroep is dat de 3 Franse centra in het eerste kwartaal van 2020 gaan starten met includeren van patiënten;
- het stoppen van de deelname van de Duitse centra vanwege ontoereikende vergoeding van de behandeling. KWF heeft in 2018 het voorstel van de onderzoeksgroep goedgekeurd om de inclusie van de Duitse patiënten (n=24) te laten vervallen en het vrijgekomen budget in te zetten voor de inclusie van 20 extra patiënten uit Nederlandse centra.

De onderzoeksgroep verwacht, met een verlenging van 1 jaar, de overige patiënten te kunnen includeren.

Recent is de onderzoeksgroep gestart met de nevenstudie. In deze observationele studie-arm kunnen alleen patiënten deelnemen die in aanmerking komen voor adjuvante therapie. Dit is een relatief kleine groep patiënten die door een recente wijziging in het onderzoeksprotocol niet meer aan het hoofdonderzoek kunnen deelnemen.

3.9.2 Commentaar van de onderzoeksgroep

De ANSM (CCMO van Frankrijk) heeft akkoord gegeven voor de studie. Helaas heeft de Franse ethische commissie geen akkoord gegeven voor de start van de studie, omdat de controle arm niet de huidige standaardbehandeling bevat. Begin januari heeft de onderzoeksgroep bij een andere ethische commissie in Frankrijk het onderzoeksprotocol ingediend en zij wachten nu op de reactie. Gezien het grote adherentie gebied van de 3 Franse centra acht de onderzoeksgroep de kans groot dat met verlenging van 1 jaar het benodigd aantal Franse patiënten geïncludeerd kan worden. Essentieel is wel het snelle opstarten van de studie in alle 3 de centra, maar hier wordt momenteel al hard aan gewerkt in Frankrijk.

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

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

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

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

De inclusie van de SUBITO studie loopt, net als voorgaande twee jaren, achter op het geplande schema. De belangrijkste oorzaken hiervoor zijn het wegvallen van de deelname van het Duitse centra en de vertraagde opstart van de Franse centra. Volgens de oorspronkelijke planning zouden nu alle benodigde patiënten deelnemen aan het onderzoek. Dit is echter niet gelukt. Mede vanwege de grote inspanningen van de onderzoeksgroep om de 3 Franse centra snel in 2020 op te kunnen starten, willen wij de onderzoeksgroep de kans geven om vóór 2021 alle benodigde patiënten te includeren in het hoofdonderzoek. Als op 31 december 2020 onvoldoende patiënten in het hoofdonderzoek geïncludeerd zijn, dan zullen wij u begin 2021 adviseren om dit VT-traject te stoppen.

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

Met ingang van 1 oktober 2017 tot 1 oktober 2022 is de combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie, gastrectomie en HIPEC voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met zowel maagkanker als synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. Bij onbehandelde patiënten met een peritoneaal gemetastaseerd maagcarcinoom wordt de mediane overleving ingeschat op circa 10 maanden[20].
De onderzoeksgroep verwachtte in 2016 dat jaarlijks circa 80 patiënten in aanmerking zouden komen voor deze behandeling.

3.10.1 Voortgang hoofdonderzoek (PERISCOPE II) en nevenonderzoek

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (PERISOPE II) wordt de effectiviteit van de combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en HIPEC vergeleken met die van de huidige standaardbehandeling (systemische chemotherapie) bij patiënten met maagkanker en synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. Op 31 december 2019 bedroeg het aantal inclusies 37 van de benodigde 106 patiënten. Dit aantal loopt achter op de planning (74 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht niet binnen de resterende 9 maanden de overige patiënten te kunnen includeren. De belangrijkste oorzaken voor het achterblijven van de patiëntinclusie zijn:

- de vertraagde opstart van de centra in Nederland, waardoor in 2018 nog niet alle centra deelnamen aan het onderzoek;
- het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling lijkt lager dan verwacht. De onderzoeksgroep verwacht dat nu maar 40-50 patiënten per jaar in aanmerking komen voor de behandeling.[21]

De onderzoeksgroep verwacht, met een verlenging van 24 maanden, de overige patiënten te kunnen includeren.

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

3.10.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

In 2019 zijn de resultaten van 3 retrospectieve, niet-vergelijkende studies gepubliceerd over de effectiviteit van cytoreductieve chirurgie en HIPEC bij patiënten met maagkankerpatiënten met peritoneale metastasering.[22] In alle 3 de

[20] Dit was 3-4 maanden. De nieuwe gegevens zijn gebaseerd op (niet-gepubliceerde) gegevens van het IKNL.

[21] Er loopt nog een aanvraag bij IKNL om een beter inschatting te krijgen van precies aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling

[22] Manzanedo et al (Annals of Surgical Oncology, 2019); Bonnot et al (Journal of Clinical Oncology, 2018); Rau et al (*Gastric Cancer*, 2020).

publicaties werd geconcludeerd dat in een geselecteerde groep patiënten met maagkanker en peritoneale metastasering de behandeling met HIPEC een overlevingswinst biedt. Zowel in de studie van Manzanedo et al. als de studie van Rau et al. laten zien dat de overlevingswinst het grootst is voor de groep patiënten met een PCI<7. Deze data ondersteunen de rationale voor de PERISCOPE II studie en onderstrepen tegelijkertijd het belang van de PERISCOPE II studie. Hoewel de studies dus een positieve richting op wijzen, kan de HIPEC behandeling voor peritoneaal gemetastaseerde maagkanker patiënten nog niet als bewezen effectief worden aangemerkt op basis van de resultaten van deze niet-vergelijkende retrospectieve studies.

3.10.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

Het Zorginstituut en ZonMw zullen binnenkort een statistisch rapport ontvangen over de impact van de nieuwe data uit recent onderzoek (langere overleving in beide armen van de PERISCOPE II studie). Door deze nieuwe inzichten zal de initiële powerberekening van de PERISCOPE II studie veranderen. Vervolgens zal overleg volgen met alle partijen over de eventuele consequenties voor dit traject.

3.10.4 Conclusie m.b.t de voortgang

De inclusie van de PERISCOPE-II studie loopt, net als vorig jaar, achter op het geplande schema. Op dit moment hebben wij nog niet voldoende gegevens om te kunnen bepalen of het haalbaar is om dit traject binnen de maximale duur van 7[23] jaar af te ronden. Na ontvangst van het statistisch rapport, zal het Zorginstituut in gesprek gaan met partijen over eventuele vervolgstappen.

3.11 CardioMEMS arteria pulmonalis (AP) monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen

Met ingang van 1 april 2019 tot 1 april 2023 is de CardioMEMS AP monitoring voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen. De aandoening wordt gekenmerkt door ernstige beperkingen van het lichaamsvermogen; in rust zijn er geen of weinig klachten, maar al bij lichte lichamelijke inspanning ontstaan overmatige vermoeidheid, palpitaties of dyspneu. De onderzoeksgroep verwacht dat jaarlijks circa 300-500 patiënten in aanmerking komen voor CardioMEMS PA monitoring.

3.11.1 Voortgang hoofdonderzoek

In het open-label gerandomiseerde hoofdonderzoek wordt de effectiviteit van de toevoeging van het CardioMEMS PA monitoring (met een gedetailleerd leidraad voor de behandeling) aan de standaardbehandeling vergeleken met die van alleen de standaardbehandeling bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse III die in de laatste 12 maanden ten minste één ziekenhuisopname hebben gehad voor hartfalen. Op 31 december 2019 bedroeg het aantal inclusies 67 van de benodigde 340 patiënten. Aan de leercurve nemen 27 van de benodigde 30[24] patiënten deel. Dit aantal loopt iets achter op de planning (68 patiënten + 30 leercurve). De onderzoeksgroep verwacht binnen de resterende 15 maanden de overige patiënten te kunnen includeren.

Op advies van het Zorginstituut zal geen nevenonderzoek worden verricht. De reden

[23] Dit is inclusief de 6 maanden die het Zorginstituut nodig heeft om zijn beoordeling over 'de stand van de wetenschap en praktijk' af te ronden.

[24] Doordat 5 nieuwe centra gaan deelnemen, zal dit aantal met maximaal 10 patiënten omhoog gaan. De behandeling van deze extra patiënten zal vergoed worden door de fabrikant.

hiervoor is dat CardioMEMS een irreversibele ingreep is met nog onbewezen effectiviteit in de Nederlandse setting.

3.11.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

In 2019 zijn de resultaten van een niet-vergelijkend (post-marketting surveillance) onderzoek (PAS) gepubliceerd als abstract en zijn de resultaten gepresenteerd tijdens het American College of Cardiology congres. De data lieten zien dat in de dagelijkse praktijk van NYHA III chronisch hartfalen patiënten met ten minste 1 ziekenhuisopname het risico op complicaties vanwege de procedure <1% was en de reductie van hartfalen opnames in lijn was met de resultaten van de Amerikaanse trial (CHAMPION). Verder zijn er in 2019 geen gerandomiseerde studies gepubliceerd over de effectiviteit van CardioMEMS PA bij chronisch hartfalen NYHA klasse III. Er is dus nog steeds geen resultaten beschikbaar van gerandomiseerde Europese onderzoeken.

3.11.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

Op dit moment includeren 19 van de 20 centra patiënten. Vanaf 1 januari 2020 zijn 5 nieuwe centra toegevoegd aan het onderzoek , namelijk VieCuri, Medisch Centrum Leeuwarden, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Medisch Spectrum Twente en het Radboudumc. Verder wordt er momenteel nagedacht over de mogelijkheid om een nevenonderzoek te starten nadat de laatste patiënt in het hoofdonderzoek geïncludeerd is (medio 2021). Het doel van het nevenonderzoek zou zijn om te bepalen of de telebegeleiding van patiënten met hartfalen geoptimaliseerd kan worden. Op basis van de opgedane ervaringen verwachten de onderzoekers dat, door de zorg anders in te richten, dezelfde kwaliteit behaald kan worden tegen lagere kosten. Voor het nevenonderzoek verwacht de onderzoeksgroep extra budget van circa €875.000-€1.225.000 nodig te hebben voor de behandeling van 50-70 patiënten.

3.11.4 Conclusie m.b.t de voortgang

De VT van CardioMEMS PA monitoring is begin 2019 gestart. Eind december 2019 waren 19 van de 20 Nederlandse centra open voor inclusie van patiënten. Het aantal inclusies loopt iets achter op schema. De onderzoeksgroep verwacht echter dat zij alle benodigde patiënten in het hoofdonderzoek kunnen includeren. Verder zal rond april 2020 het verzoek voor een nevenonderzoek besproken worden tijdens een klankbordbijeenkomst. Het Zorginstituut vindt het belangrijk dat de onderzoeksgroep op basis van interim-resultaten aannemelijk maakt dat deze (irreversibele) ingreep effectief is voordat wij de minister adviseren om al dan niet een nevenonderzoek te starten.

3.12 Behandeling met Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem

Met ingang van 1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023 is antibacteriële verbandkleding voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten in de leeftijd van 0 tot 80 jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem. Constitutioneel eczeem is een chronische intermitterend, multifactorieel bepaalde huidaandoening. In de acute fase is sprake van erytheem, oedeem en vesiculae; in de chronische fase ziet men lichenificatie en schilfering. De chroniciteit en zichtbaarheid van de huidafwijkingen zorgen, in combinatie met de hevige jeuk en daarmee samenhangende slechte nachtrust, voor een nadelig effect op de kwaliteit van leven.

De prevalentie van constitutioneel eczeem wordt wereldwijd geschat op 3-10% bij kinderen en 1-3% bij volwassenen. Hiervan heeft ongeveer 20% matig

constitutioneel eczeem en 2-8% ernstig. In 2014 waren er in totaal 9.400 Nederlandse verzekerden met constitutioneel eczeem die gebruik maakten van (antibacteriële) verbandkleding.

3.12.1 Voortgang hoofdonderzoek

In het gerandomiseerde hoofdonderzoek wordt de effectiviteit van Binamed® medische zilverkleding en DermaCura® antibacteriële verbandkleding vergeleken met die van Binamed® zonder antibacteriële toevoeging bij patiënten met matig of ernstig constitutioneel eczeem. Op 31 december 2019 waren geen van de benodigde 165 patiënten geïncludeerd in het onderzoek. Dit aantal loopt daardoor iets achter op de planning (21 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht per 1 februari 2020 te kunnen starten met het includeren van patiënten en binnen de resterende 20[25] maanden alle benodigde patiënten te includeren.

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.

3.12.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Er zijn geen studies in 2019 gepubliceerd met betrekking tot antibacteriële verbandkleding bij patiënten met eczeem.

3.12.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

Het onderzoeksvoorstel is door de onderzoeksgroep verder uitgewerkt. Hierbij zijn enkele onderdelen aangepast om de studie te versterken en meer te voldoen aan de werkwijze van het Zorginstituut. De belangrijkste wijzigingen zijn:
- wijziging van de co-interventie naar 'volledige' care as usual (conform richtlijn);
- wijzigen van de wash-out periode naar een leveringsperiode;
- toevoeging van enkele uitkomstmaten.

Het onderzoek zal door deze wijzigingen versterkt worden aangezien de resultaten van het onderzoek beter overeen zullen komen met de praktijk en het onderzoek een completere analyse zal geven van de verschillen tussen antibacteriële en niet antibacteriële verbandpakken. Daarnaast wordt hierdoor de drempel voor deelname aan het onderzoek verlaagt.

3.12.4 Conclusie m.b.t de voortgang

De VT van antibacteriële verbandkleding is eind 2019 gestart, maar er zijn nog geen patiënten geïncludeerd. Op dit moment is er echter geen reden tot ongerustheid, want het onderzoek loopt nog niet heel lang en de onderzoeksgroep verwacht op tijd alle patiënten in het hoofdonderzoek te kunnen includeren.

3.13 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis met ernstige functionele beperkingen

Met ingang van 1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023 is langdurige actieve fysiotherapie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met axiale spondyloartitis (AxSpA) en ernstige functionele beperkingen. AxSpA is een chronische, systemische aandoening die vooral gekenmerkt wordt door ontstekingen en botvorming van het axiale skelet. Symptomen die het meest voorkomen zijn pijn (voornamelijk rugpijn), stijfheid van de gewrichten en vermoeidheid. Door toenemende beperkingen in de mobiliteit van de wervelkolom, alsmede de vaak optredende comorbiditeiten, ervaren patiënten met AxSpA aanzienlijke beperkingen in activiteiten en participatie en daardoor een afname van de kwaliteit van leven.
Volgens de onderzoeksgroep komen op dit moment circa 5% van de patiënten met AxSpA in aanmerking voor langdurige actieve fysio– of oefentherapie (n=250).

[25] Vanaf 1 februari zijn er nog 20 maanden voor het includeren van patiënten

3.13.1 Voortgang hoofdonderzoek

In het enkel[26]-geblindeerde, gerandomiseerde hoofdonderzoek wordt de effectiviteit van de toevoeging van langdurige actieve fysio- of oefentherapie aan best ondersteunende zorg vergeleken met die van best ondersteunende zorg alleen. Op 31 december 2019 waren er geen inclusies van de benodigde 215 patiënten. Dit aantal loopt iets achter op de planning (27 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht binnen de resterende 21 maanden de overige patiënten te kunnen includeren.

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.

3.13.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

In 2019 verschenen twee systematische reviews (6 en 14 RCTs) over het effect van oefentherapie bij AxSpA (Verhoeven et al. en Regnaux et al.), waarvan één alleen over aerobe oefentherapie (Verhoeven et al). Geconcludeerd werd dat er matig, laag of geen bewijs is voor het effect van oefentherapie op fysiek functioneren, ziekteactiviteit, pijn, stijfheid, of vermoeidheid direct na de interventie en onzeker bewijs voor veiligheid. Daarnaast werd een RCT gepubliceerd waarin een programma van 3 maanden hoog-intensieve oefentherapie werd vergeleken met usual care. In deze review was er een gunstig effect op pijn, stijfheid, vermoeidheid, fysiek functioneren en ziekteactiviteit (Sveaas et al. 2019). Zowel in de RCTs in de reviews als in de 2019 RCT was er sprake van een specifieke selectie van patiënten (bv. stabiele medicatie, geen cardiovasculaire comorbiditeit), duurden de oefenprogramma's gemiddeld niet langer dan 3 maanden en vond slechts bij enkele trials een lange termijn effectmeting plaats. Concluderend is er in 2019 geen literatuur verschenen waarin het effect en veiligheid van langdurige oefentherapie bij mensen met AxSpA en functionele problematiek is onderzocht.

3.13.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

Nadat de toestemming van de minister Voor Medische Zorg en Sport voor het uitvoeren van het traject was verkregen, zijn de voorbereidingen voor de uitvoering van de RCT doorgezet (werven personeel, recruteringsstrategie deelnemers, opzetten trial- en datamanagement systemen, uitwerken behandelprotocol, training en ontwikkelen samenwerkingsovereenkomsten voor fysiotherapeuten). Het meeste tijd en menskracht heeft het inregelen van het systeem van declaraties gekost en het opstellen van een contract met de verzekeraars. Het LUMC gaat centraal de declaraties innen en op een voor alle zorgverzekeraars verwerkbare manier doorgeven aan de zorgverzekeraars. Na verwerking door de zorgverzekeraars worden de deelnemende therapeuten via het LUMC uitbetaald. Het aangaan van een overeenkomst met het LUMC als coördinerend centrum in plaats van direct met een zorgverlener is voor zorgverzekeraars een unieke situatie. Daarom kostte het de onderzoeksgroep zeer veel moeite om tot een modelovereenkomst te komen die aan alle zorgverzekeraars kan worden voorgelegd. Daarbij moest ook onderhandeld worden over de tarieven, alsmede de opslag voor de extra kosten die bovengenoemde administratieve handelingen met zich mee brengen. Hierdoor is de inclusie pas in 2020 van start gegaan.

3.13.4 Conclusie m.b.t de voortgang

De VT van fysiotherapie bij patiënten met AxSpA en ernstige functionele beperkingen is in oktober 2019 van start gegaan, maar er zijn nog geen patiënten geïncludeerd. Op dit moment is er echter nog geen reden tot ongerustheid, want het VT-traject loopt nog niet heel lang en de onderzoeksgroep verwacht op tijd alle patiënten in het hoofdonderzoek te kunnen includeren.

[26] De beoordelaar is geblindeerd.

3.14 Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen

Met ingang van 1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023 is langdurige actieve fysiotherapie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis (RA) en ernstige functionele beperkingen.
RA is een chronische, systemische aandoening die gekenmerkt wordt door ontstekingen van de perifere gewrichten. Daarnaast kunnen ook organen zijn aangedaan (bv. de longen). Symptomen die het meest voorkomen zijn vermoeidheid, pijn en stijfheid van de gewrichten. Bij een chronisch verloop met progressieve ziekteactiviteit en/of remissies en exacerbaties kunnen op termijn ernstige schade en standsafwijkingen van de aangedane gewrichten ontstaan. Dit kan resulteren in ernstige lichamelijke beperkingen en soms zelfs rolstoelafhankelijkheid.
Volgens de onderzoeksgroep komen op dit moment circa 5% van de patiënten met RA in aanmerking voor langdurige actieve fysio– of oefentherapie (n=1.000).

3.14.1 Voortgang hoofdonderzoek

In het enkel[27]-geblindeerde, gerandomiseerde hoofdonderzoek wordt de effectiviteit van de toevoeging van langdurige actieve fysio- of oefentherapie aan best ondersteunende zorg vergeleken met die van best ondersteunende zorg alleen. Op 31 december 2019 waren er geen inclusies van de benodigde 215 patiënten. Dit aantal loopt iets achter op de planning (27 patiënten). De onderzoeksgroep verwacht binnen de resterende 21 maanden de overige patiënten te kunnen includeren.

Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.

3.14.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

In 2019 is een zogenaamde umbrella review gepubliceerd (Santos et al.) waarin 4 systematische reviews naar het effect van oefentherapie of complexe interventies waar oefentherapie deel van uitmaakte, werden betrokken. De conclusie van de umbrella review was dat oefentherapie of interventies waarin oefentherapie een component was pijn, functie, vermoeidheid en global impact van de ziekte bij mensen met RA vermindert. Een systematische (Burghardt et al. 2019) en een niet-systematische review (Metsios et al. 2019) naar het effect van oefentherapie op ziekteactiviteit leidden tot tegenstrijdige conclusies. Verder werden geen gecontroleerde, gerandomiseerde studies gepubliceerd, met uitzondering van een onderzoek de effectiviteit van alleen handoefeningen. Daarnaast verscheen een gecontroleerde studie (Kucharski et al. 2019), waarin de onderzochte interventie (patiënt-georiënteerd oefenprogramma met matig-hoog intensieve aerobe en spierversterkende oefeningen) gedeeltelijk overeenkomt met de L-EXTRA studie. In dit onderzoek werd, in vergelijking met lichte oefeningen thuis, een positief effect op vermoeidheid, depressie en metabole markers gezien. Concluderend is er in 2019 geen literatuur verschenen waarin het effect en veiligheid van langdurige oefentherapie bij mensen met RA en functionele problematiek is onderzocht.

3.14.3 Commentaar van de onderzoeksgroep

Zie paragraaf 3.13.3.

3.14.4 Conclusie m.b.t de voortgang

De VT van fysiotherapie bij patiënten met RA en ernstige functionele beperkingen is in oktober 2019 van start gegaan, maar er zijn nog geen patiënten geïncludeerd. Op dit moment is er echter nog geen reden tot ongerustheid, want het VT-traject loopt

[27] De beoordelaar is geblindeerd.

nog niet heel lang en de onderzoeksgroep verwacht op tijd alle patiënten in het hoofdonderzoek te kunnen includeren.

4 Kostenbeslag VT-trajecten 2019

VWS heeft voor de financiering van de VT-trajecten middelen gereserveerd. In de onderstaande tabel geven wij op verzoek van VWS een overzicht van de kosten in 2019 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 2019**
Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij coloncarcinoom	**€0** hoofdonderzoek: €0
Behandeling van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met occipitale zenuwstimulatie	**€40.000** hoofdonderzoek: €40.000 nevenonderzoek: €0
Tumorinfiltrerende lymfocyten bij uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIc en stadium IV	**€868.000** hoofdonderzoek: €868.000 nevenonderzoek: €0
Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie	**€366.000** hoofdonderzoek: €366.00 nevenonderzoek: €0
Behandeling van lumbosacraal radiculair syndroom bij lumbale hernia met percutane transforaminale endoscopische discectomie	**€112.266**[28] hoofdonderzoek: €20.412 nevenonderzoek: €91.854
Dendritische cel vaccinaties bij patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie	**€258.473** hoofdonderzoek: €258.473 nevenonderzoek: €0
Sacrale neuromodulatie voor therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage	**€335.600** hoofdonderzoek: €203.600 nevenonderzoek: €132.000
Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten 18 tot en 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker	**€357.000**[29] hoofdonderzoek: €357.000 nevenonderzoek: €0
Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht	**€245.000** hoofdonderzoek: €245.000
CardioMEMS AP monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen	**€1.149.360** Hoofdonderzoek (incl. leercurve): €1.149.360
Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem	**€0** hoofdonderzoek: €0

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

[29] Deze kosten zijn gebaseerd op het verschil in kosten tussen de behandeling met hoge dosis chemo en stamceltransplantatie en de standaardbehandeling met chemotherapie, oftewel de meerkosten van hoge dosis chemo en stamceltransplantatie.

Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis met ernstige functionele beperkingen	**€0** hoofdonderzoek: €0
Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen	**€0** hoofdonderzoek: €0

5 Reacties van partijen

5.1 Reacties van partijen

Het rapport is in conceptvorm voorgelegd aan de volgende partijen:

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

De volgende partij heeft gereageerd op het conceptrapport:

- Federatie Medisch Specialisten (FMS).

De Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA) vroeg of het mogelijk was om betrokken te worden bij de twee fysiotherapie-trajecten, omdat patiënten met ernstige functionele beperkingen vaak ook bij een revalidatiearts komen. Het Zorginstituut gaat dit punt bespreken tijdens de eerstvolgende klankbordbijeenkomst.

6 Vaststelling rapport

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het rapport op 24 maart 2020 vastgesteld en uitgebracht aan de minister voor Medische Zorg en Sport.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Sjaak Wijma

7 Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-trajecten

Titel	**Behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten van uitgezaaid melanoom irresectabel stadium IIIC en stadium IV**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Het melanoom is een zeer kwaadaardige tumor uitgaande van de pigment producerende huidcellen. Stadium IV (metastasen op afstand) komt in Nederland bij 700-900 patiënten/jaar voor. De gemiddelde overlevingsduur is minder dan 1 jaar bij deze patiëntengroep. Verder is de morbiditeit hoog, o.a. door hersenmetastasen. In 2015 zijn PD-1 remmers[30] beschikbaar gekomen. De consensus is dat als eerstelijnsbehandeling de voorkeur uitgaat naar anti-PD-1 remmer (nivolumab, pembrolizumab) bij patiënten met relatief indolente ziekte en een normaal LDH, ongeacht de BRAF-mutatiestatus (commissie BOM, feb 2016). Ipilimumab heeft de voorkeur als tweedelijnsbehandeling. Positieve effecten van deze middelen doen zich bij een relatieve kleine groep patiënten voor. Patiënten zullen pas voor de behandeling met tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) in aanmerking komen nadat zij de behandeling met een PD-1 remmer hebben afgerond en ziekteprogressie vertonen met goede klinische conditie. De onderzoeksgroep schat dat jaarlijks 50 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met TIL.
Te onderzoeken interventie	De nieuwe behandeling met TIL maakt gebruik van eigen afweercellen (T-lymfocyten) van de patiënt. Het werkingsmechanisme van eigen afweercellen berust op hun vermogen om tumorcellen gericht te doden. De behandeling is als volgt: uit een metastase van het melanoom worden T-lymfocyten geïsoleerd en vervolgens in een laboratorium opgekweekt tot er grote aantallen zijn.[31] Na deze expansie worden de eigen cellen vervolgens aan de patiënt teruggegeven via een infuus. Hieraan voorafgaand wordt de patiënt behandeld met chemotherapie om fysiek ruimte te maken voor de TIL. Na de infusie wordt hoge dosis interleukine-2 toegediend als groei- en overlevingsfactor voor de TIL. Mogelijk voordeel van de behandeling is een langere (progressievrije)overleving t.o.v. ipilimumab. Pilot gegevens van een fase I/II trial hebben laten zien dat met TIL behandeling de mediane progressievrije overleving circa 5 maanden is. Met ipilimumab is de geschatte mediane progressievrije overleving circa 3 maanden. Bijwerkingen van de behandeling kunnen worden onderverdeeld in: toxiciteit ten gevolgen van de chirurgische ingreep (wondinfecties), chemotherapie (bv. misselijkheid, neutropenie), hoge dosis IL-2 (bv. koorts) en geïnfundeerde TIL (vitiligo en uveitis (zeldzaam)).
Start tot einde VT	1 juli 2015 tot 1 juli 2022.
Deelnemende centra	NKI (Amsterdam) en Herlev University Hospital

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

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

	(Kopenhagen, Denemarken).[32] Buitenlandse centra die in de toekomst kunnen gaan deelnemen zijn: Lausanne, Heidelberg en Barcelona.
Website	https://www.avl.nl/TIL-studie https://www.kanker.nl/bibliotheek/artikelen/9193-m14til-studie-melanoom
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	De effectiviteit van tumor infiltrerende lymfocyten wordt in een internationaal, gerandomiseerd onderzoek vergeleken met die van het geneesmiddel ipilimumab bij volwassenen met inoperabel stadium IIIC of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom. In totaal zullen 168 patiënten deelnemen aan het onderzoek. Daarvan zullen maximaal 100 patiënten in Nederland deelnemen aan het onderzoek, waarvan maximaal 50 patiënten met TIL behandeld zullen worden. De rest van de patiënten zullen door de bij de studie betrokken buitenlandse centra worden geïncludeerd. De periode voor inclusie van de patiënten duurt 66 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 gemiddelde 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.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 101 [75 in AVL] (waarvan 34 in 2019 [waarvan 25 in AVL]). Nevenonderzoek: 0.

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

Titel	**Borstreconstructie na borstkanker met autologe vettransplantatie (AFT)**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Steeds meer vrouwen maken gebruik van de mogelijkheid tot een borstreconstructie na een borstverwijderings-operatie ter behandeling van borstkanker. In Nederland gaat het om ongeveer 15% (2.000 vrouwen) per jaar. Bij borstreconstructies na borstamputatie is er keuze tussen alloplastische borstreconstructies (met kunstmateriaal [zoals prothesen]) en autologe borstreconstructies (met eigen weefsel).
Te onderzoeken interventie	AFT is een techniek waarmee eigen vetweefsel wordt verplaatst naar de borstregio om een nieuwe borst te creëren. De AFT behandeling bestaat uit drie stappen, die herhaald 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.[33] 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 een buikband of een strakke broek. Voordelen van de techniek zijn dat het minder invasief is dan de huidige technieken die gebruik maken van eigen weefsel en dat het een natuurlijk resultaat kan geven. Een nadeel is echter dat er met deze techniek steeds kleine hoeveelheden vetweefsel worden getransplanteerd, waardoor vaak drie tot vier AFT sessies nodig zijn om het gewenste volume te bereiken. Daarnaast moeten patiënten een aantal weken lang het BRAVA apparaat dragen.
Start tot einde VT	1 oktober 2015 tot 1 oktober 2022.
Deelnemende centra	Alexander Monro Borstkankerziekenhuis (Bilthoven), Amphia ziekenhuis (Breda), Bronovo-Medisch Centrum Haaglanden (Den Haag), MUMC (Maastricht), VUmc (Amsterdam), Ziekenhuis Groep Twente (Hengelo), Amstelland Ziekenhuis (Amstelveen). Aanvullende centra die eventueel gaan deelnemen aan het nevenonderzoek zijn: Jeroen Bosch Ziekenhuis ('s-Hertogenbosch), het Medisch Centrum Leeuwarden, VieCuri (Venlo) en het Rijnstate Ziekenhuis (Arnhem)
Website	http://www.thebreasttrial.com
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (BREAST trial) worden twee borstreconstructie techniek met elkaar vergeleken, namelijk AFT versus borstimplantaten, bij patiënten die een borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan ter behandeling van borstkanker. In totaal zullen 196 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 98 behandeld zullen worden met AFT. De geplande periode voor inclusie van de patiënten is 48 maanden, gemiddelde behandelduur 12 maanden, follow-up 12 maanden en de analyses 6 maanden.

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

Primaire uitkomstmaat	Kwaliteit van leven[34] 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 gemiddelde kwaliteit van leven score met ten minste 9 punten is toegenomen t.o.v. patiënten die borstimplantaten hebben gekregen.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm in het hoofdonderzoek. Dit onderzoek zal in 2020 starten.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 186 (waarvan 28 in 2019).

[34] Gemeten met de BREAST-Q vragenlijst.

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

2 Informatie over VT onderzoek	
Leercurve	De PTED-techniek vergt een andere aanpak dan de reguliere methode en blijkt veelal een lange leercurve te hebben voor chirurgen. In de PTED-studie hebben nieuwe chirurgen daarom in het Park Medisch Centrum een leertraject ondergaan om de techniek goed onder de knie te krijgen. Oorspronkelijk zouden 300 extra patiënten met LRS ten gevolgen van een lumbale Hernia Nucleus Pulposus (HNP) geïncludeerd worden in de leercurve, waarvan 150 patiënten met de PTED techniek behandeld zullen worden. Dit aantal is uiteindelijk niet behaald, omdat 1 centrum niet de leercuve heeft afgerond binnen de geplande inclusieperiode.
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek betreft een niet-geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek waarin PTED wordt vergeleken met open microdiscectomie bij patiënten met LRS ten gevolgen van een lumbale HNP. Oorspronkelijk zouden 382 patiënten in het hoofdonderzoek geïncludeerd worden, waarvan 191 patiënten met de PTED techniek behandeld zullen worden. Uiteindelijk zijn ongeveer 330 patiënten geïncludeerd in het hoofonderzoek. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek en in de leercurve duurt 39 maanden, follow-up periode 12 maanden en de analyses 2 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Beenpijn na twaalf maanden follow-up.
Secundaire uitkomstmaten	O.a. functioneren, rugpijn, herstel, kwaliteit van leven, tevredenheid, complicaties, kosten, zorggebruik, kosteneffectiviteit, budgetimpact.
Hypothese	De hypothese is dat 12 maanden na de behandeling met de PTED techniek de gunstige en ongunstige behandeleffecten niet verschillen met open microdiscectomie. Daarnaast is de verwachting dat de kosteneffectiviteit van de twee technieken gelijkwaardig aan elkaar zullen zijn.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is in opzet gelijk met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. In het nevenonderzoek kunnen 175 patiënten per jaar worden behandeld. Het nevenonderzoek is in 2019 gestart.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek (incl. leercurve): 615 (waarvan 35 in 2019). Nevenonderzoek: 81 (allen in 2019).

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 voor 2019 bij patiënten met stadium IIIB of IIIC melanoom bestond uit een chirurgische verwijdering van de primaire tumor en lymfekliermetastasen gevolgd door een observatiebeleid. Ondanks dat deze behandeling in de opzet curatief is, is de kans groot (~50%) dat de kanker terug komt met metastasen op afstand (stadium IV). De 5-jaarsoverleving in deze groep patiënten varieert van 27% tot 59%; afhankelijk van het aantal lymfekliermetastasen. Sinds juni 2019 is nivolumab door de EMA geregistreerd voor deze indicatie. Daarnaast is de combinatiebehandeling van adjuvante dabrafenib en trametinib geregistreerd voor de behandeling van BRAF-V600E of BRAF-V600K-gemuteerde stadium III melanoom. In Nederland worden 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[35] (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[36] krijgen. De onderzoeksgroep verwacht dat circa 60% van de patiënten 3 cycli (van 3 vaccinaties) toegediend krijgt, 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 2022.
Deelnemende centra	De toediening van de dendritische cellen heeft plaats gevonden in: Radboudumc (Nijmegen) en Isala klinieken (Zwolle). Verder hebben Erasmus MC (Rotterdam), NKI (Amsterdam), UMCG (Groningen), Amsterdam UMC (Locatie VUmc) actief deelgenomen door patiënten te verwijzen.
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

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

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

	vaccinaties met bewerkte nDC wordt vergeleken met die van placebo vaccinaties bij patiënten met melanoom stadium IIIB en IIIC na complete resectie. Oorspronkelijk zouden 210 patiënten deel aan het hoofdonderzoek, waarvan 140 patiënten behandeld zouden worden met vaccinaties met bewerkte nDC. Uiteindelijk zijn 151 patiënten geïncludeerd in het onderzoek. De periode voor inclusie van de patiënten is 33 maanden, follow-up periode (tot de primaire uitkomstmaat) 31 maanden en de analyses 4 maanden.
Primaire uitkomstmaat	Recidiefvrije overleving na twee jaar follow-up. En een additionele analyse waarin het effect wordt bepaald na 33 maanden 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%[37] hoger is bij de groep patiënten die gevaccineerd zijn met bewerkte nDC t.o.v. de groep patiënten die gevaccineerd zijn met placebo.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. Het is op dit moment onzeker of dit onderzoek zal starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 151 (waarvan 0 in 2019). Nevenonderzoek: 0.

[37] Toename van 50% naar 70%.

Titel	**Toepassing van sacrale neuromodulatie bij patiënten met therapieresistente functionele obstipatie**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Functionele obstipatie is een vorm van obstipatie, waarbij er geen onderliggende somatische oorzaak voor langdurige obstipatie is. Vertraagde darmpassage is een subtype van functionele obstipatie. De gebruikelijke behandelmethodes voor (functionele) obstipatie bestaat uit een conservatieve gepersonaliseerde behandeling die kan bestaan uit voeding – en leefstijladviezen, medicamenteuze therapie en darmspoelingen. Ongeveer 1% van de obstipatie patiënten reageert niet voldoende op deze behandelingen en is therapieresistent. Er is sprake van therapieresistente functionele obstipatie als: 1) Er sprake is van een gemiddelde defecatie frequentie van ‹3 per week én 2) Er tenminste één ander criterium van de Rome-IV criteria[38] aanwezig is ondanks maximale inzet van de gebruikelijke behandelmethodes (voeding – en leefstijladviezen, medicamenteuze therapie en darmspoelingen). De onderzoeksgroep schatte in 2016 in dat de incidentie van therapieresistente functionele obstipatie met vertraagde darmpassage ~25 patiënten per jaar is.
Te onderzoeken interventie	Sacrale neuromodulatie (SNS) is een nieuwe behandeling voor therapieresistente functionele obstipatie, waarbij een elektrode geïmplanteerd wordt naast de derde sacrale zenuw[39]. Op de elektrode wordt een neurostimulator aangesloten. Voordeel van SNS is dat het een minimaal invasieve behandelmethode is en dat door de behandeling mogelijk geen ingrijpende chirurgische ingreep meer nodig is. Hierdoor zou de hoge morbiditeit en mortaliteit van de chirurgische behandeling voorkomen kunnen worden.
Start tot einde VT	1 oktober 2016 tot 1 januari 2022
Deelnemende centra	MUMC (Maastricht), Groene Hart Ziekenhuis (Gouda).
Website	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02961582?term=NCT02961582&rank=1
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek betreft een gerandomiseerd onderzoek waarin SNS toegevoegd wordt aan de (gepersonaliseerde) gebruikelijke behandelmethode en vergeleken wordt met alleen de (gepersonaliseerde) gebruikelijke behandelmethode bij patiënten (leeftijd 14-80) met therapieresistente, functionele obstipatie met vertraagde darmpassage. In totaal zullen 64[40] patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 38 behandeld zullen worden met SNS. 26 patiënten zullen de controle behandeling ontvangen. De periode voor inclusie van de patiënten duurt maximaal 45 maanden, follow-up minimaal 6 en maximaal 12 maanden en de analyses 6 maanden.

[38] Defecatiefrequentie ≤2 per week; hard persen in ≥25% van de defecaties; harde of keutelvormige ontlasting in ≥25% van de defecaties; gevoel van incomplete evacuatie in ≥25% van de defecaties; gevoel van anorectale obstructie of blokkade in ≥25% van de defecaties; manuele handelingen noodzakelijk in ≥25% van de defecaties.

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

[40] Dit is in 2019 verhoogd naar 67, omdat er 3 drop-outs waren voordat zij de behandeling kregen.

Primaire uitkomstmaat	Het percentage patiënten met een succesvolle behandeling (gemiddelde defecatie frequentie ≥3 per week[41]) 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 gemiddelde percentage succesvolle behandeling van 5% in de controlegroep is gestegen naar 35% in de groep die met SNS is behandeld, oftewel een absoluut verschil van 30%.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm in het hoofdonderzoek. Dit onderzoek is gestart op 30 november 2017 voor patiënten die hun follow-up van het hoofdonderzoek hebben afgerond.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 61 (waarvan 20 in 2019). Nevenonderzoek: 13 (waarvan 3 in 2019).

[41] Gemeten over een periode van 3 weken.

Titel	**Geïntensificeerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten van 18 tot en 65 jaar met BRCA1-like, stadium III borstkanker.**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Van alle borstkanker patiënten hebben ongeveer 7,5% BRCA1-like borstkanker[42]. Stadium III BRCA1-like borstkanker is een zeer agressieve vorm van borstkanker die vooral voorkomt bij relatief jonge vrouwen. De prognose van deze vorm van borstkanker is slecht: meer dan de helft (50-70%) van de BRCA1-like patiënten overlijdt binnen 10 jaar en 80% van de patiënten waarbij de kanker terugkomt, overlijdt binnen twee jaar na diagnose. Daarnaast kan de diagnose grote emotionele, sociale en economische impact hebben. Per jaar worden 90 tot 120 patiënten in Nederland gediagnosticeerd met stadium III BRCA1-like borstkanker. Op basis van de ervaringen van de onderzoekers bij deze groep patiënten, gegevens uit de internationale literatuur en het feit dat er op dit moment ook andere onderzoeken lopen verwachten de onderzoekers dat circa 30% van deze patiënten wil deelnemen aan het hoofdonderzoek.
Te onderzoeken interventie	Met behulp van de BRCA1-like test kan bepaald worden of een patiënt in aanmerking komt voor de te onderzoeken interventie. Een patiënt met een BRCA1-like tumor krijgt vier kuren met doxorubicine en cyclofosfamide gevolgd door twee kuren hoge dosis geïntensifieerde alkylerende chemotherapie ondersteund met autologe stamceltransplantatie. De behandeling wordt (neo)adjuvant gegeven, wat inhoudt dat ze is gericht op eventueel aanwezige micrometastasen op afstand. In het verleden is uit Nederlands onderzoek gebleken dat deze therapie geen relevante meerwaarde had t.o.v. de standaardbehandeling[43] bij de gehele borstkankerpopulatie. Echter, uit subgroepanalyses lijkt de meerwaarde van de therapie t.o.v. de huidige standaardbehandeling met chemotherapie aannemelijk (HR=~0,2) bij patiënten met een hoog risico op metastasering. Deze winst in overleving gaat echter helaas niet zonder aanzienlijke bijwerkingen.
Start tot einde VT	1 januari 2017 tot 1 januari 2023.
Deelnemende centra	Erasmus MC (Rotterdam); Amsterdam UMC (locatie VUmc); LUMC (Leiden); UMCG (Groningen); UMC St Radboud (Nijmegen); MUMC (Maastricht); UMCU (Utrecht); Medisch Spectrum Twente (Enschede); NKI-AvL (Amsterdam). Toekomstige deelnemende Franse centra zijn: Institut Paoli-Calmettes (Marseille); Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Paris); Chru Hôpitaux De Tours (Tours).
Website	https://www.subitostudie.nl/
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In het internationale, open-label, gerandomiseerde hoofdonderzoek (SUBITO) wordt de effectiviteit van (neo-adjuvante) geïntensifieerde alkylerende chemotherapie (cyclofosfamide-thiotepa-carboplatine (CTC)) met autologe stamceltransplantatie (ASCT) vergeleken met de standaardbehandeling ((standaard-gedoseerde

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

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

	geoptimaliseerde chemotherapie) gevolgd door olaparib[44] bij volwassen patiënten (18-65 jaar) met BRCA1-like, stadium III borstkanker. Op 4 oktober 2019 is het studieprotocol geamendeerd, waardoor patiënten zonder een pathologische complete respons op neoadjuvante behandeling aanvullend nog behandeld worden met capecitabine. Doordat hierdoor een verschil ontstaat in de behandeling tussen adjuvant en neoadjuvant - bij adjuvante patiënten is er geen mogelijkheid om de effectiviteit van de chemotherapie te evalueren - is op advies van de onafhankelijke datamonitoring commissie besloten dat alleen neoadjuvante patiënten nog mogen deelnemen aan de hoofdstudie. Aan het hoofdonderzoek zullen 174 patiënten deelnemen. Alleen Nederlandse en Franse patiënten met een ECOG performance status van 0 of 1 mogen deelnemen aan het onderzoek. Naar verwachting zullen circa 108[45] Nederlandse patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan ongeveer 54[46] patiënten behandeld zullen worden met geïntensifieerde alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie. De overige 66 patiënten zullen in Frankrijk worden gerekruteerd. De periode van inclusie van patiënten in het hoofdonderzoek bedraagt 3 jaar, de follow-up periode van minimaal 2 jaar en de analyse 6 maanden. De onmderzoeksgroep wil de inclusieperiode verlengen naar 4 jaar.
Primaire uitkomstmaat	Overleving na ten minste 2 jaar follow up.
Secundaire uitkomstmaten	Recidiefvrije overleving, kwaliteit van leven, complicaties, neuro-cognitieve klachten, functioneren, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat bij patiënten die worden behandeld met alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie de kans om binnen 10 jaar te overlijden zal afnemen van 60% naar 25% (oftewel een HR van 0,35).
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek is qua opzet vergelijkbaar met de interventie-arm van het hoofdonderzoek. Dit onderzoek is sinds het amendement van 4 oktober 2019 gestart voor patiënten die eerst geopereerd zijn, en daarna pas in aanmerking komen voor adjuvant chemotherapie, bij wie een stadium III, HER2-negatieve, BRCA1-like borstkanker is gevonden. Voor patiënten die in aanmerking komen voor neoadjuvante chemotherapie zal het nevenonderzoek starten zodra het hoofdonderzoek vol zit.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 68 (waarvan 27 in 2019). Nevenonderzoek: 0.

[44] De standaardbehandeling is chemotherapie. Echter op dit moment loopt er een fase III onderzoek (NCT02032823) naar de effectiviteit van de toediening van olaparib bij patiënten met borstkanker die de behandeling met chemotherapie hebben afgerond. De beroepsgroep en onderzoekers verwachten op basis van de op dit moment beschikbare gegevens dat in 2022 de standaardbehandeling chemotherapie + olaparib zal zijn. Patiënten die deelnemen in de controle-arm van het hoofdonderzoek krijgen na hun behandeling met chemotherapie een vervolgbehandeling met off-label olaparib aangeboden.

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

[46] In totaal zal de behandeling bij 44 patiënten uit het basispakket betaald worden en bij 10 patiënten uit de grant van KWF.

Titel	**Combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Maagkanker is een agressieve vorm van kanker. Anno 2016 treft de ziekte in Nederland jaarlijks circa 1.300 patiënten. In Nederland komt maagkanker het vaakst voor bij 70-plussers. Bij circa 40% van de Nederlandse patiënten zijn er al metastasen aanwezig ten tijde van de diagnose. Wanneer een maagcarcinoom uitzaait, betreft dit in 14% van de gevallen de buikholte (peritonitis carcinomatosa). Daarnaast heeft circa 5% van de patiënten, die een in opzet curatieve maagresectie ondergaan, tumorpositief buikvocht. Bij onbehandelde patiënten met peritonitis carcinomatosa is de mediane overleving waarschijnlijk slechts 10 maandenmaanden en lijkt de winst met palliatieve chemotherapie dus beperkt. De kwaliteit van leven tot aan het overlijden wordt vaak sterk negatief beïnvloed door ascites-vorming en darmobstructie(s). Per jaar worden circa 40-50 patiënten in Nederland gediagnosticeerd met maagkanker en uitzaaiingen in het buikvlies en/of buikvocht die geschikt zouden zijn voor een operatie (gedeeltelijke of totale maagverwijdering en weghalen van de buikvliesuitzaaiingen) in combinatie met HIPEC.
Te onderzoeken interventie	Voor de behandeling met de te onderzoeken interventie krijgen patiënten 3-4 kuren systemische chemotherapie. Mits geen progressieve ziekte worden patiënten gerandomiseerd. In de experimentele arm ondergaan patiënten een operatie waarbij de maagtumor, alle zichtbare metastasen in de buikholte en de lymfeklieren worden verwijderd. Hierna wordt de buik gevuld met spoelvloeistof en wordt 30 minuten gespoeld met oxaliplatin onder hypertherme condities. Gevolgd door 90 minuten docetaxel onder normotherme condities. De verhoogde temperatuur verbetert de penetratie van de chemotherapie in het weefsel en versterkt het effect van de chemotherapie op de tumorcellen. Op basis van beschikbare literatuur verwacht de onderzoeksgroep dat de behandeling van cytoreductieve chirurgie in combinatie met HIPEC bij patiënten met een maagcarcinoom en synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht de mediane overleving zal stijgen van 4 naar ten minste 12 maanden. Daarnaast verwachten de onderzoekers een verbetering van de kwaliteit van leven en bij een selecte groep patiënten genezing. Tevens zijn er kostenbesparingen omdat minder patiënten behandeld zullen worden met palliatieve systemische chemotherapie.
Start tot einde VT	1 oktober 2017 tot 1 oktober 2022.
Deelnemende centra	NKI-AvL (Amsterdam); Erasmus MC (Rotterdam); UMCG (Groningen); Catharina Ziekenhuis (Eindhoven); St Antonius Ziekenhuis (Nieuwegein). Nadat de METC hiervoor goedkeuring heeft verleend, zal het UMCU (Utrecht) toegevoegd worden als deelnemend centrum.
Website	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03348150?term=periscope&recrs=ab&rank=2 https://www.avl.nl/alles-over-kanker/informatie-over-klinische-studies-trials/trials/maagkanker-periscope-2-studie/

2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	In het gerandomiseerde hoofdonderzoek (PERISCOPE II) wordt de effectiviteit van de combinatiebehandeling van cytoreductieve chirurgie en HIPEC vergeleken met de standaardbehandeling (palliatieve systemische chemotherapie en best ondersteunende zorg[47]) bij patiënten met een maagcarcinoom en synchrone buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht. In totaal zullen 106 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 53 behandeld zullen worden met HIPEC. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 36 maanden, minimale follow-up 12 maanden en de analyse 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is overleving (na minimaal 12 maanden follow-up).
Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn o.a.: progressievrije overleving, bijwerkingen, kwaliteit van leven, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De oorspronkelijke hypothese is dat de mediane overlevingsduur met ten minste 8 maanden toeneemt (van 4 naar 12 maanden). De nieuwe hypothese zal mogelijk op basis van de nieuwe literatuurgegevens worden bijgesteld naar een toename van 10 naar 18 maanden. Deze hypothese zal – na ontvangst statistisch rapport – worden aangepast.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 37 (waarvan 20 in 2019).

[47] Indien patiënten de standaardbehandeling ontvangen, hangt het van de behandelde arts en patiënt af of palliatieve systemische chemotherapie wordt ingezet. Bij ~10% van de patiënten zal geen palliatieve systemische chemotherapie ingezet worden.

Titel	**CardioMEMS arteria pulmonalis monitoring bij patiënten met chronisch hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse III met recidiverende ziekenhuisopnamen**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Chronisch hartfalen NYHA klasse III betreft een kleine subgroep van relatief oude patiënten met een gevorderd stadium van chronisch hartfalen die ondanks de standaardbehandeling (titreren van hartfalen medicijnen en zo nodig het plaatsen van Implanteerbare Cardioverter Defibrillator (ICD)) klachten houden en herhaaldelijk in het ziekenhuis worden opgenomen voor symptomatische exacerbaties van hartfalen door vochtstapeling in de benen, buik of longen. De aandoening wordt verder gekenmerkt door ernstige beperkingen van het lichaamsvermogen; in rust zijn er geen of weinig klachten, maar al bij lichte lichamelijke inspanning ontstaan overmatige vermoeidheid, palpitaties of dyspneu. Per jaar zullen circa 300-500 patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse III met recidiverende ziekenhuis-opnamen in aanmerking komen voor CardioMEMS PA monitoring. De verwachting is dat deze populatie zal groeien met 2% per jaar door de vergijzing.
Te onderzoeken interventie	Het CardioMEMS PA monitoring systeem (CardioMEMS systeem) bestaat o.a. uit een kleine sensor die permanent geïmplanteerd wordt in een tak van de longslagader (arteria pulmonalis = PA). De sensor wordt via een rechtzijdige katheterisatie via de lies ingebracht. Met deze sensor kan de druk in de longslagader gemeten worden. Hiermee kan de cardioloog de vullingsdruk in de linkerhartkamer afleiden, welke het centrale aangrijpingspunt is van de meeste hartfalen medicamenten (diuretica). Op basis hiervan krijgt de behandelaar een handvat om de behandeling voor hartfalen individueel af te stemmen op afstand (tele-monitoring) / bij de patiënt thuis en kan de cardioloog direct ingrijpen wanneer de vullingsdruk is verhoogd i.p.v. te wachten op de klinische symptomen die zich over het algemeen pas laat manifesteren. Daarnaast kan het effect van een medicatie aanpassing direct worden waargenomen.
Start tot einde VT	1 april 2019 tot 1 april 2023.
Deelnemende centra	Erasmus MC (Rotterdam), UMCU (Utrecht), UMCG (Groningen), MUMC (Maastricht), LUMC (Leiden), AMC en VUmc (Amsterdam), Isala Klinieken (Zwolle), St. Antonius ziekenhuis (Nieuwegein), Onze Lieve Vrouwen Gasthuis (Amsterdam), HAGA ziekenhuis (Den Haag), Albert Schweitzer ziekenhuis (Dordrecht), Spaarne ziekenhuis (Haarlem), Alrijne ziekenhuis (Leiden), Scheper ziekenhuis (Emmen), Meander MC (Utrecht), Noordwest ziekenhuisgroep, Maasstad ziekenhuis (Rotterdam), Catherina ziekenhuis (Eindhoven), Ziekenhuisgroep Twente (Twente), VieCuri (Venray), Medisch Centrum Leeuwarden (Leeuwarden), Jeroen Bosch Ziekenhuis (’s Hertogenbosch), Medisch Spectrum Twente (Twente) en het Radboudumc (Nijmgen) Alleen monitoring van patiënten bij wie CradioMEMS is geïnplanteerd: Maxima Medisch Centrum (Eindhoven), Ikazia ziekenhuis (Rotterdam)
Website	https://www.erasmusmc.nl/patientenzorg/artikelen/cardiomems-new-treatment-heart-failure

2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek betreft een open-label gerandomiseerd onderzoek (1:1) waarin CardioMEMS PA monitoring (met een gedetailleerd leidraad voor de behandeling) toegevoegd aan de standaardbehandeling wordt vergeleken met alleen de standaardbehandeling[48] bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse III die in de laatste 12 maanden ten minste één ziekenhuisopname hebben gehad voor hartfalen. In totaal zullen 340 patiënten deelnemen aan dit onderzoek waarbij bij 170 het CardioMEMS systeem geïmplanteerd wordt. Daarnaast is er een leercurve voor 15 centra die nog geen ervaring hebben met het CardioMEMS systeem. Hieraan zullen in totaal 30 patiënten deelnemen. Deze groep patiënten wordt apart geanalyseerd. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 24 maanden, minimale follow-up 12 maanden en de analyse 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is kwaliteit van leven (na minimaal 12 maanden follow-up).
Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn: kwaliteit van leven (gemeten met EQ-5D-5L), (reductie in) het aantal ziekenhuisopnamen door hartfalen, apparaat en systeem gerelateerde complicaties, sensorfalen, sterfte (ongeacht de oorzaak), overleving buiten het ziekenhuis (dagen), aantal opnamedagen in het ziekenhuis, aantal ziekenhuis-presentaties, budgetimpact en kosteneffectiviteit.
Hypothese	De hypothese is dat de gemiddelde kwaliteit (gemeten met de KCCQ) van leven score met ten minste 6 punten verbetert in de interventie- t.o.v. de controlegroep, mede door een afname van het aantal ziekenhuisopname door hartfalen.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek (incl. leercurve): 94 (waarvan allen in 2019).

[48] De standaardbehandeling bij chronisch hartfalen bestaat uit titratie van hartfalen medicijnen, waaronder bèta-blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) remmers en mineralocorticoïd receptor antagonisten (MRA), zo nodig aangevuld met plaatsing van een ICD.

Titel	**Binamed medische zilverkleding of Dermacura antibacterieel verbandkleding van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Constitutioneel eczeem is een chronische intermitterend, multifactorieel bepaalde huidaandoening. In de acute fase is sprake van erytheem, oedeem en vesiculae; in de chronische fase ziet men lichenificatie en schilfering. De chroniciteit en zichtbaarheid van de huidafwijkingen zorgen, in combinatie met de hevige jeuk en daarmee samenhangende slechte nachtrust, voor een nadelig effect op de kwaliteit van leven. De prevalentie van constitutioneel eczeem wordt wereldwijd geschat op 3-10% bij kinderen en 1-3% bij volwassenen. Hiervan heeft ongeveer 20% matig constitutioneel eczeem en 2-8% ernstig. In 2014 waren er in totaal 9.400 Nederlandse verzekerden met constitutioneel eczeem die gebruik maakten van (antibacteriële) verbandkleding.
Te onderzoeken interventie	Verbandmiddelen worden al decennia lang gebruikt als onderdeel bij de behandeling van constitutioneel eczeem, in aanvulling op de behandeling met zalven/crèmes. Het afdekken van de huid zorgt o.a. voor fixatie van zalven en beter vocht- en warmteregulatie. Daarnaast beschermt het afdekken van de huid tegen verdere beschadiging door krabben en irritatie van textiel. Naast de al langer bestaande verbandmiddelen en verbandpakken, is sinds 2000 verbandkleding met antibacteriële toevoeging (zogenaamde antibacteriële verbandkleding[49]) op de markt gekomen. De toegevoegde biociden hebben als doel de kolonisatiegraad van Staphylococcus aureus terug te dringen.
Start tot einde VT	1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023.
Deelnemende centra	Erasmus MC (Rotterdam), St. Antonius Ziekenhuis (Nieuwegein), UMCG (Groningen), UMCU (Utrecht) en Amsterdam UMC (locatie VUmc).
Website	Nog niet online
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek betreft een enkel-blind gerandomiseerd onderzoek (1:1:1) waarin Binamed® medische zilverkleding en DermaCura® antibacteriële verbandkleding worden vergeleken met Binamed® zonder antibacteriële toevoeging bij patiënten met matig of ernstig[50]constitutioneel eczeem. In totaal zullen 165 patiënten in de leeftijd van 0 tot 80 jaar deelnemen aan dit onderzoek waarvan 55 behandeld worden met Binamed® medische zilverkleding en 55 DermaCura® antibacterieel verbandkleding. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 24 maanden, maximale follow-up van 12 maanden en de analyse 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is Eczema Area and Severity Index (EASI) (gedurende 12 maanden follow-up).[51].

[49] In het onderzoek zal Binamed® medische zilverkleding (BAP Medical) en DermaCura® antibacterieel verbandkleding (chitosan toevoeging) gebruikt worden.

[50] Matig of ernstig constitutioneel eczeem wordt gedefinieerd als: 1) een diagnose constitutioneel eczeem gesteld met de criteria van Williams et al en 2) een ernst op de Eczema Area Severity Index van (EASI) > 6,0 (Chopra et al. 2017)

[51] Gecorrigeerd voor verschillen in baseline en gemeten op verschillende tijdstippen.

Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn: Patient Oriented Eczema Measure (POEM); afname van corticosteroïd zalf/crème gebruik; mate van impetiginisatie van het eczeem (op basis van de investigator global assessment (IGA impetiginisatie); de mate van jeuk (gemeten met de VAS); de mate van slapeloosheid (gemeten met de VAS); de mate van tevredenheid en therapietrouwheid; graad van kolonisatie; kwaliteit van leven (gemeten met ziekte specifieke en generieke vragenlijtsne); complicaties (incl. zilverexcretie in urine); budgetimpact en kosteneffectiviteit. Toegevoegd: IGA & PGA (ziekte ernst gebaseerd op investigator global assessment en patiënt global asssessment); aantal opvlammingen (gemeten aan de hand van goed-gecontroleerde en totaal-gecontroleerde weken); de mate van pijn (gemeten met de VAS); mate van last van het eczeem; impact gezin en familieleden (gemeten met DFI en FDLQI vragenlijst); mate van opvoedingsbelasting.
Hypothese	De hypothese is dat de gemiddelde EASI score verbetert met ten minste 6,6 punten in de interventie- t.o.v. de controlegroep.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 0.

Titel	**Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met axiale spondyloartritis (AxSpA) met ernstige functionele beperkingen**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	AxSpA is een chronische, systemische aandoening die vooral gekenmerkt wordt door ontstekingen en botvorming van het axiale skelet. Symptomen die het meest voorkomen zijn pijn (met als voornaamste symptoom rugpijn), stijfheid van de gewrichten en vermoeidheid. Door toenemende beperkingen in de mobiliteit van de wervelkolom, alsmede de vaak optredende comorbiditeiten, ervaren patiënten met AxSpA aanzienlijke beperkingen in activiteiten en participatie en daardoor een afname van de kwaliteit van leven. Volgens de onderzoeksgroep komen op dit moment circa 5% van de patiënten met AxSpA in aanmerking voor langdurige fysiotherapie (n=1.000). Maar de verwachting is dat door verbeterde medicamenteuze behandelingen het aantal patiënten met AxSpA die langdurige actieve fysiotherapie of oefentherapie nodig heeft minder zal worden in de komende decenia.
Te onderzoeken interventie	De te onderzoeken interventie is langdurige actieve fysiotherapie of oefentherapie toegevoegd aan best ondersteunende zorg[52]. De behandeling bestaat uit functionele oefeningen, aerobic oefeningen, spierkrachttraining en flexibiliteit / gewricht bewegingsoefeningen in combinatie met voorlichting, advisering en instructies én zelfmanagementondersteuning (incl. een beweegplan). De opbouw en frequentie is afhankelijk van de ziekteactiviteit, gewrichtsschade en eventuele comorbiditeiten van de patiënt. De interventie wordt thuis of in de (fysio)praktijk gegeven onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut. De onderzoeksgroep verwacht dat patiënten gemiddeld 52 fysio- of oefentherapie sessies per jaar nodig zullen hebben.
Start tot einde VT	1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023.
Deelnemende centra	Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Het LUMC zal alle declaraties voor de geleverde behandelingen indienen bij de zorgverzekeraars en terugbetalen aan de deelnemende centra. In principe kunnen alle fysio- en/of oefentherapiepraktijken in Nederland deelnemen aan het onderzoek. Praktijken die gaan deelnemen aan het onderzoek zullen een samenwerkingsovereenkomst afsluiten met het LUMC.
Website	Gaat online in 2020.
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek betreft een single blinded, gerandomiseerd (1:1), vergelijkend onderzoek waarin de effectiviteit van langdurige actieve fysiotherapie toegevoegd aan best ondersteunende zorg wordt vergeleken met die van best ondersteunende zorg alleen bij patiënten met AxSpA met ernstige functionele beperkingen. In totaal zullen 215 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 108 patiënten (in de interventie-arm) direct actieve fysiotherapie krijgen en 107 patiënten (in de controle-arm) eerst best ondersteunende zorg krijgen en na 52 weken actieve fysiotherapie. De periode voor inclusie van de patiënten in het hoofdonderzoek is 24 maanden, minimale follow-up van

[52] Deze behandeling bestaat uit geneesmiddelen (o.a. NSAID's en biologicals), bewegingsadvies en bewegen zonder supervisie.

	12 maanden en de analyse 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is patiënt specifieke klachten (PSK) 12 maanden na de start van de behandeling.
Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn: fysiek functioneren van de patiënt (zoals gemeten met de PROMIS en BASFI), 6-minuten looptest, kwaliteit van leven (gem eten met de SF-36 en EQ-5D), complicaties, behandelevaluatie (incl. frequentie, intensiteit, type en tijdsduur), percentage patiënten dat de behandeling staakt (incl. reden voor staken), ervaren verbetering, tevredenheid, zorggebruik in de tweede- en derde lijn (incl. aantal bezoeken en duur opname), budgetimpact en kosteneffectiviteit. Deze uitkomstmaten worden ook bij 26 weken gemeten (met uitzondering van de PSK). De uitkomstmaten (met uitzondering van de 6 minuten looptest) zullen jaarlijks gemeten worden.
Hypothese	De hypothese is dat na 52 weken de gemiddelde effect size is verbeterd met ten minste 0,5 in de interventie- t.o.v. de controlegroep.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 0.

Titel	**Langdurige actieve fysiotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) met ernstige functionele beperkingen**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	RA is een chronische, systemische aandoening die gekenmerkt wordt door ontstekingen van de perifere gewrichten. Daarnaast kunnen ook organen zijn aangedaan (bv. longen, bloedvaten). Symptomen die het meest voorkomen zijn vermoeidheid en pijn en stijfheid van de gewrichten. Bij een chronisch verloop met remissies en exacerbaties kunnen op termijn misvormingen en standsafwijkingen van de aangedane gewrichten ontstaan. Dit kan resulteren in ernstige lichamelijke beperkingen en soms zelfs rolstoelafhankelijkheid. Volgens de onderzoeksgroep komen op dit moment circa 5% van de patiënten met RA in aanmerking voor langdurige fysiotherapie (n=4.000). Maar de verwachting is dat door verbeterde medicamenteuze behandelingen het aantal patiënten met RA die langdurige actieve fysiotherapie of oefentherapie nodig heeft minder zal worden in de komende decenia.
Te onderzoeken interventie	De te onderzoeken interventie is langdurige actieve fysiotherapie of oefentherapie toegevoegd aan best ondersteunende zorg[53]. De behandeling bestaat uit functionele oefeningen, aerobic oefeningen, spierkrachttraining en flexibiliteit/ gewricht bewegingsoefeningen in combinatie met voorlichting, advisering en instructies én zelfmanagementondersteuning (incl. een beweegplan). De opbouw en frequentie is afhankelijk van de ziekteactiviteit, gewrichtsschade en eventuele comorbiditeiten van de patiënt. De interventie wordt thuis of in de (fysio)praktijk gegeven onder supervisie van een fysio- of oefentherapeut. De onderzoeksgroep verwacht dat patiënten gemiddeld 52 fysio- of oefentherapie sessies per jaar nodig zullen hebben.
Start tot einde VT	1 oktober 2019 tot 1 oktober 2023.
Deelnemende centra	Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Het LUMC zal alle declaraties voor de geleverde behandelingen indienen bij de zorgverzekeraars en terugbetalen aan de deelnemende centra. In principe kunnen alle fysio- en/of oefentherapiepraktijken in Nederland deelnemen aan het onderzoek. Praktijken die gaan deelnemen aan het onderzoek zullen een samenwerkingsovereenkomst afsluiten met het LUMC.
Website	Gaat online in 2020.
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek betreft een single blinded, gerandomiseerd (1:1), vergelijkend onderzoek waarin de effectiviteit van langdurige actieve fysiotherapie toegevoegd aan best ondersteunende zorg wordt vergeleken met die van best ondersteunende zorg alleen bij patiënten met RA met ernstige functionele beperkingen. In totaal zullen 215 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan er 108 patiënten (in de interventie-arm) direct actieve fysiotherapie krijgen en 107 patiënten (in de controle-arm) eerst best ondersteunende zorg krijgen en na 52 weken actieve fysiotherapie. De periode voor inclusie van de patiënten in

[53] Deze behandeling bestaat uit geneesmiddelen (o.a. NSAID's en biologicals), bewegingsadvies en bewegen zonder supervisie.

	het hoofdonderzoek is 24 maanden, minimale follow-up van 12 maanden en de analyse 6 maanden.
Primaire uitkomstmaat	De primaire uitkomstmaat is patiënt specifieke klachten (PSK) 12 maanden na de start van de behandeling.
Secundaire uitkomstmaten	De secundaire uitkomstmaten zijn: fysiek functioneren van de patiënt (zoals gemeten met de PROMIS en HAQ-DI), 6-minuten looptest, kwaliteit van leven (gemeten met de RAQoL, SF-36 en EQ-5D), complicaties, behandelevaluatie (incl. frequentie, intensiteit, type en tijdsduur), percentage patiënten dat de behandeling staakt (incl. reden voor staken), ervaren verbetering, tevredenheid, zorggebruik in de tweede- en derde lijn (incl. aantal bezoeken en duur opname), budgetimpact en kosteneffectiviteit. Deze uitkomstmaten worden ook bij 26 weken gemeten (met uitzondering van de PSK). De uitkomstmaten (met uitzondering van de 6 minuten looptest) zullen jaarlijks gemeten worden.
Hypothese	De hypothese is dat na 52 weken de gemiddelde effect size is verbeterd met ten minste 0,5 in de interventie- t.o.v. de controlegroep.
Nevenonderzoek	Er zal geen nevenonderzoek worden verricht.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Hoofdonderzoek: 0.