



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2025011567

Datum 11 juni 2025
Betreft Standpunt Maagoperatie met plaatselijke chemotherapie bij patiënten met maagkanker en uitzaaiingen

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit
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
mr. B. Blekkenhorst
T +31622748832

Onze referentie
2025011567

Geachte heer Van Hijum,

Hierbij zenden wij u het standpunt Maagoperatie met plaatselijke chemotherapie bij patiënten met maagkanker en uitzaaiingen¹.

In dit standpunt concluderen wij dat een maagoperatie met plaatselijke chemotherapie bij patiënten met maagkanker en uitzaaiingen niet voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Inleiding

Dit standpunt is ingenomen na een traject van voorwaardelijke toelating (VT). Hierbij wordt de zorg tijdelijk toegelaten tot het basispakket van de zorgverzekering. De voorwaarde is dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de desbetreffende interventie worden verzameld. Verzekerden krijgen de zorg uitsluitend vergoed vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de VT is gekoppeld.

Op 1 oktober 2017 is een maagoperatie met plaatselijke chemotherapie bij patiënten met maagkanker en uitzaaiingen, voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Patiënten moesten deelnemen aan onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van deze behandeling (PERISCOPE II studie). Nu deze periode van voorwaardelijke toelating afloopt, nemen wij met ingang van 1 juli 2025 een standpunt in over de effectiviteit van deze behandeling.

Ziektebeeld en interventie

Maagkanker is een agressieve vorm van kanker. Per jaar worden ongeveer 1.000 patiënten gediagnosticeerd met maagkanker. Bij ongeveer 40% van de Nederlandse patiënten zijn uitzaaiingen al aanwezig ten tijde van de diagnose. De standaardbehandeling in Nederland voor deze patiënten bestaat uit palliatieve systemische chemotherapie of best ondersteunende zorg. Er zijn geen behandel mogelijkheden, gericht op genezing, beschikbaar.

¹ De medische term hiervoor is 'Combinatiebehandeling cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone beperkte buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht'

Bij de patiënten die deelnamen aan de studie wordt tijdens de operatie eerst (een deel van) de maag met de tumor verwijderd. Vervolgens worden alle zichtbare uitzaaiingen verwijderd. Na de maagoperatie wordt de buik geheel gevuld met spoelvloeistof waaraan chemotherapie wordt toegevoegd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Datum
12 mei 2025

Onze referentie
2025011567

Proces

In sommige gevallen nemen wij een standpunt in na een minder intensief duidingsproces. Dit doen wij bijvoorbeeld als tijdens de voorbereiding blijkt dat partijen zich kunnen vinden in de voorgenomen conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk en hier vooraf ook mee akkoord gaan. Uit een minder intensief duidingsproces volgt ook een standpunt, maar dan in een kortere vorm, waarin staat of de beoordeelde zorg deel kan uitmaken van het basispakket. In deze kortere procedure raadplegen wij niet de wetenschappelijke adviesraad. Dit proces is bij deze duiding toegepast.

Conclusie

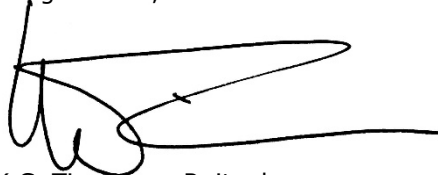
In het onderzoek is niet aangetoond dat het doel van de behandeling, een klinisch relevante toename in overleving ten opzichte van de huidige standaardbehandeling bereikt wordt. Daarnaast is mogelijk het percentage ernstige complicaties hoger bij de experimentele behandeling dan bij de huidige standaardbehandeling in Nederland.

Op basis van de beschikbare onderzoeksresultaten concludeert het Zorginstituut dat een maagoperatie met plaatselijke chemotherapie bij patiënten met maagkanker en uitzaaiingen niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Deze zorg kan niet vergoed worden uit de basisverzekering.

Wij sturen u bijgaand een afschrift van het standpunt. Het standpunt ligt ook bij ons ter inzage. Dit standpunt heeft als ingangsdatum 1 juli 2025.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoggachtend,



K.C. Timm-van Ruitenburg
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Standpunt combinatiebehandeling cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone beperkte buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht

Inleiding

Dit standpunt gaat over een maagoperatie met plaatselijke chemotherapie bij patiënten met maagkanker en uitzaaïngen. De medische term hiervoor is "cytoreductieve chirurgie in combinatie met hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij patiënten met zowel maagcarcinoom als synchrone buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht".

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten (voorwaardelijke toelating, VT) tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). De voorwaarde is dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de desbetreffende interventie worden verzameld. Verzekerden krijgen de zorg uitsluitend vergoed vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de VT is gekoppeld.

Met ingang van 1 oktober 2017 heeft de minister van VWS de zorg zoals beschreven in dit standpunt voorwaardelijk toegelaten.^a De periode van VT loopt af op 1 juli 2025. Voor deze datum moet het Zorginstituut zijn beoordeling afronden.

Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

Aan dit VT-traject is het gerandomiseerd multicenter onderzoek met de titel 'Treatment of PERitoneal dissemination in Stomach Cancer patients with cytOreductive surgery and hyperthermic intraPERitoneal chemotherapy: the PERISCOPE II study' gekoppeld.

De onderzoeksgroepen zijn verder verplicht om zes maanden voor het einde van de VT een eindverslag in te dienen bij ZonMw en het Zorginstituut. Aan de hand van de gegevens in het eindverslag kan het Zorginstituut, voordat de periode van VT afloopt, vaststellen of de zorg definitief onderdeel is van het verzekerde pakket. In het eindverslag moeten de resultaten van het aan de VT gekoppelde onderzoek en, indien van toepassing, de resultaten van afgeronde internationale studies zijn opgenomen. In het geval van VT betekent dit, als de resultaten van het aan de VT gekoppelde onderzoek nog niet gepubliceerd zijn, dat niet gepubliceerde data betrokken worden bij de beoordeling. Dat is bij dit standpunt ook aan de orde.

Beoordelingsproces Zorginstituut

Nu de periode van VT afloopt, neemt het Zorginstituut met ingang van 1 juli 2025 een standpunt in over de effectiviteit van deze zorg die voorwaardelijk is toegelaten tot het basispakket. In dit geval is, na een proces waarin verschillende bevindingen, waaronder de resultaten van het aan de VT gekoppelde onderzoek, zijn besproken en afgewogen, geconcludeerd dat de uitkomst van het onderzoek naar 'de stand van de wetenschap en praktijk' na een minder intensief duidingsproces standhoudt. Een dergelijk minder intensief duidingsproces eindigt ook met een conclusie over 'de stand van de wetenschap en praktijk' en het product wordt aangemerkt als een standpunt. De VT convenantspartijen (behandelaren,

^a De interventie-indicatiecombinatie en de daarbij gestelde voorwaarden zijn opgenomen in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

patiëntvereniging en beroepsgroep) hebben ingestemd dat bij deze beoordeling een minder intensief duidingsproces wordt doorlopen.

Achtergrond

Maagkanker is een agressieve vorm van kanker. Per jaar worden ongeveer 1.000 patiënten gediagnosticeerd met maagkanker^b. Bij circa 40% van de Nederlandse patiënten zijn uitzaaiingen al aanwezig ten tijde van de diagnose. Wanneer een maagcarcinoom uitzaait, betreft dit in 14% van de gevallen de buikholte (peritoneale metastasen). Daarnaast heeft circa 5% van de patiënten, die een maagoperatie met als doel genezing ondergaan, tumorpositief buikvocht. De onderzoeksgroep heeft aangegeven dat in Nederland jaarlijks circa 100 patiënten gediagnosticeerd worden met maagkanker die te verwijderen is met een operatie en beperkte uitzaaiingen in het buikvlies of tumorpositief buikvocht. Voor deze patiënten zijn geen behandelmogelijkheden gericht op genezing beschikbaar. Bij onbehandelde patiënten met uitzaaiingen in het buikvlies is de mediane overleving 3 tot 4 maanden en met palliatieve chemotherapie circa 12 maanden.¹ De kwaliteit van leven tot aan het overlijden wordt vaak sterk negatief beïnvloed door vocht in de buikholte en darmafsluitingen.

De standaardbehandeling in Nederland voor patiënten met primaire^c maagkanker en uitzaaiingen in het buikvlies, zoals beschreven in de richtlijn Maagcarcinoom (2021), bestaat uit palliatieve systemische chemotherapie of best ondersteunende zorg (zie bijlage 1)^d. Genezing is niet mogelijk. Er worden in Nederland momenteel diverse chemotherapie schema's gebruikt, waarbij niet duidelijk is welk schema superieur is. Bij combinatietherapie is het wel gebruikelijk om in ieder geval een fluoropyrimidine en een platina-gebaseerde chemotherapie te gebruiken. Verder kunnen maagoperaties worden verricht om klachten te verlichten.

Interventie, positionering en claim

Claim

De in 2016 geformuleerde claim van de onderzoeksgroep is dat het uitvoeren van een (sub)totale maagresectie, cytoreductieve chirurgie en HIPEC bij patiënten met maagcarcinoom en synchrone beperkte buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht die geen ziekteprogressie hebben, na 2-3 kuren systemische chemotherapie resulteert in een klinische relevante overlevingswinst ten opzichte van patiënten die (door)behandeld worden met palliatieve systemische chemotherapie of best ondersteunende zorg.

Patiëntenpopulatie

In de PERISCOPE II studie wordt de behandeling alleen toegepast bij patiënten met maagkanker en synchrone^e beperkte uitzaaiingen in het buikvlies bij wie er geen sprake is van ziekteprogressie na 2-3 kuren chemotherapie. Beperkte uitzaaiingen wordt geclassificeerd als een 'peritoneal cancer index' (PCI) < 7^f en/of tumorpositief buikvocht.

Procedure

De interventie bestaat uit een operatie die bestaat uit totale of gedeeltelijke verwijdering van de maag, het verwijderen van lymfklieren en uitzaaiingen in het buikvlies en plaatselijke chemotherapie (HIPEC). De chemotherapie bestaat uit verschillende middelen (oxaliplatine 460 mg/m², hypertherm gevolgd door docetaxel 50 mg/m², normoterm). Gedurende de operatie wordt eerst (een deel van) de maag, met daarin de primaire tumor, verwijderd.

^b Nederlandse Kankerregistratie (NKR), IKNL. Verkregen via nkr-cijfers.iknl.nl, op 17 januari 2025. <https://nkr-cijfers.iknl.nl>.

^c Het woord 'primair' verwijst naar de oorspronkelijke, eerste plaats in het lichaam waar een kanker ontstond.

^d [Richtlijn Maagcarcinoom, module Recidief en metastasen \(2021\)](#) – initiatiefnemer: Cluster Oesofagus- en maagcarcinoom

^e Uitzaaiingen van kanker die er al zijn als de patiënt de diagnose krijgt.

^f De intrabdominale tumorlast kan worden berekend met behulp van de Peritoneal Cancer Index (PCI), die wordt weergegeven als een numerieke score variërend van 0 tot 39. Ref: Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer Treat. Res. 1996;82:359-374. doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23

Vervolgens worden, indien aanwezig, alle zichtbare uitzaaiingen op het buikvlies verwijderd (cytoreductie). Na de maagoperatie en de cytoreductie wordt de buik geheel gevuld met spoelvloeistof waaraan verwarmde chemotherapie wordt toegevoegd. Na de spoeling wordt de chemotherapie uit de buik verwijderd en volgt de reconstructie van het maag-darmkanaal.

Indien tijdens de operatie blijkt dat de maagkanker niet te verwijderen is of de uitzaaiingen in het buikvlies toch te uitgebreid zijn, dan wordt geen plaatselijke chemotherapie toegediend en is het aan de chirurg om te bepalen of een palliatieve maagoperatie geïndiceerd is.

Werkingsmechanisme

Het direct toedienen van chemotherapie in de buikholte (intraperitoneale chemotherapie, HIPEC) kan een aantal voordelen bieden. Uitzaaiingen in het buikvlies kunnen bij direct toedienen in de buikholte mogelijk beter gepenetreerd worden dan bij systemische toediening van de chemotherapie.² Daarnaast kunnen de middelen voor chemotherapie verwarmd worden toegediend, wat de werking kan verbeteren. Bovendien kan bij directe toediening in de buikholte een hogere dosis worden gegeven zonder systemische complicaties.³⁻⁶ Voor een succesvolle HIPEC-procedure zijn het volledig verwijderen van de primaire tumor en complete cytoreductie van groot belang.

Veelbelovendheid van de interventie

Bij uitzaaiingen op het buikvlies van andere soorten kanker, zoals darmkanker en eierstokkanker, wordt een behandeling met plaatselijke chemotherapie bij geselecteerde patiënten succesvol toegepast. In 2016 onderbouwde de onderzoeksgroep de veelbelovendheid van de interventie bij behandeling van maagkanker onder andere met resultaten van een gerandomiseerde fase drie studie uit China. In deze studie kregen 68 maagkanker patiënten alleen cytoreductie of cytoreductie in combinatie met plaatselijke chemotherapie. De mediane overleving steeg van 6,5 naar 11,0 maanden ($P=0,046$).⁷ De grootste overlevingswinst werd gevonden bij patiënten waarbij bij het stellen van de diagnose al uitzaaiingen werden gevonden. Verder werd in een systematische review met 441 patiënten een overleving van 15 maanden gerapporteerd bij patiënten met uitzaaiingen van maagkanker op het buikvlies die behandeld werden met een maagoperatie, cytoreductieve chirurgie en plaatselijke chemotherapie, 7-10 maanden bij patiënten behandeld met palliatieve chemotherapie en 3 maanden bij patiënten die best ondersteunende zorg kregen⁸. Aangezien de kwaliteit van de gepubliceerde studies matig was, vond de beroepsgroep de resultaten nog niet voldoende om deze behandeling op te nemen in de Nederlandse richtlijnen. Daarnaast waren de meeste studies in Aziatische landen uitgevoerd en waren er twijfels of de studieresultaten vertaald kon worden naar de Nederlandse situatie.

Literatuur

PICO(ts) en passend onderzoeksprofiel

De centrale vraag van deze duiding luidt: voldoet (sub)totale maagresectie en cytoreductieve chirurgie in combinatie met HIPEC bij patiënten met een resectabel, primair maagcarcinoom en synchrone beperkte peritoneale metastase ($PCI < 7$) of tumorpositieve peritoneale cytologie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'?

De uitwerking van de patiëntenpopulatie, interventie, controlebehandeling, gewenste uitkomstmaten, follow-duur en klinische relevantiegrenzen staan in bijlage 2. Verder komt uit de door Zorginstituut Nederland gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst naar voren dat een gerandomiseerd vergelijkend trial (RCT) wenselijk en haalbaar is.

VT eindverslag

In februari 2025 heeft de onderzoeksgroep de (niet gepubliceerde) tussentijdse resultaten van 100 patiënten die ten minste één dag gevolgd zijn, aangeleverd voor de uitkomsten overleving en complicaties. In maart 2025 heeft de onderzoeksgroep ook de (niet gepubliceerde) tussentijdse resultaten van 102 patiënten voor de uitkomst kwaliteit van leven aangeleverd.

Deze gegevens zijn betrokken bij de beoordeling of het toevoegen van maagresectie en cytoreductieve chirurgie in combinatie met HIPEC bij patiënten met een maagcarcinoom en synchrone beperkte buikvliesmetastasen en/of tumorpositief buikvocht voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.⁹

Literatuursearch

De zoekstrategie die door het Zorginstituut is uitgevoerd, staat beschreven in bijlage 3. Er werd één RCT gevonden waar 16 patiënten deelnamen.⁹ Na beoordeling van het volledige artikel hebben we deze studie geëxcludeerd, omdat ook patiënten met een PCI score ≥ 7 en met metachrone^h uitzaaiingen aan de studie deelnamen. Hiermee werd niet voldaan aan onze PICOT.

Aangezien met de literatuursearch geen bruikbare studies zijn gevonden, is de effectiviteit en veiligheid van de interventie alleen bepaald op basis van de ongepubliceerde studiedata van de interim-analyse van de PERISCOPE II studie. De kenmerken van deze studie staan beschreven in bijlage 4.

Resultaten effectiviteit en veiligheid

De PERISCOPE II studie is een multicenter gerandomiseerde onderzoek waarbij (sub)totale maagresectie, cytoreductieve chirurgie en HIPEC wordt vergeleken met het (door)behandelen met palliatieve systemische therapie of beste ondersteunende zorg.ⁱ Patiënten die werden geïncludeerd in de studie hadden een resectabel primair cT3-cT4 maagcarcinoom inclusief regionale lymfeklieren, beperkte peritoneale metastasen (PCI < 7) en/of tumorpositieve cytologie vastgesteld middels laparoscopie of laparotomie, en afwezigheid van ziekteprogressie tijdens 2-3 kuren met systemische chemotherapie.

Midden 2024 heeft de onderzoeksgroep een tussentijdse analyse voor futiliteit^j uitgevoerd met daarin de data van 100 patiënten die tenminste één dag gevolgd zijn. Naar aanleiding van de resultaten van deze analyse heeft de Data Safety Monitoring Board (DSMB) van de PERISCOPE II studie geadviseerd om de studie te sluiten voor verdere deelname. De onderzoeksgroep heeft vervolgens op 17 september 2024 de studie gesloten voor nieuwe patiënten. Op dat moment waren 102 patiënten geïncludeerd.^k

In de tussentijdse analyse lijken de patiëntkarakteristieken op baseline niet te verschillen met uitzondering van geslacht. In de experimentele groep lijkt het percentage mannen hoger (66,7%) in vergelijking tot de controlegroep (47,8%; P= onbekend) (zie bijlage 4). Het is onbekend of het hogere percentage mannen in de experimentele groep al dan niet de resultaten kan hebben vertekend.

Van de patiënten in de experimentele arm hebben 12 patiënten niet de experimentele behandeling gekregen omdat de uitzaaiingen op het buikvlies te uitgebreid waren (PCI ≥ 7).^l Daarnaast is een onbekend aantal patiënten in de controlegroep naar het buitenland gegaan

⁹ De onderzoeksgroep voert momenteel een definitieve analyse uit met alle 102 geïncludeerde patiënten die ten minste 6 maanden gevolgd zijn. De resultaten van deze analyse komen alleen te laat voor het standpunt. In deze analyse zal iets meer data beschikbaar zijn dan in de interim-analyse, maar de onderzoeksgroep, Data Safety Monitoring Board (DSMB) en het Zorginstituut verwachten allemaal niet dat de conclusie over de effectiviteit van de behandeling zal veranderen.

^h Uitzaaiingen die ontstaan ná de diagnose van de kanker.

ⁱ De powerberekening van de studie was gebaseerd op 226 patiënten, met een power van 80% bij 182 overleden patiënten.

^j Deze ongeplande interim analyse is uitgevoerd op verzoek van het Zorginstituut en ZonMw. Beide organisaties vonden het namelijk noodzakelijk dat (opnieuw) de veelbelovendheid van de behandeling werd onderbouwd voordat de onderzoeksgroep een nieuw verzoek voor verlening van de VT periode zou indienen.

^k De onderzoeksgroep is gestart met een (definitieve) analyse van deze 102 patiënten. In deze analyse zijn de patiënten 6 maanden gevolgd. Alle partijen (VT convenantpartijen, DSMB en het Zorginstituut) verwachten dat de conclusie over de effectiviteit van de behandeling in deze analyse overeenkomt met die op basis van de interim-analyse.

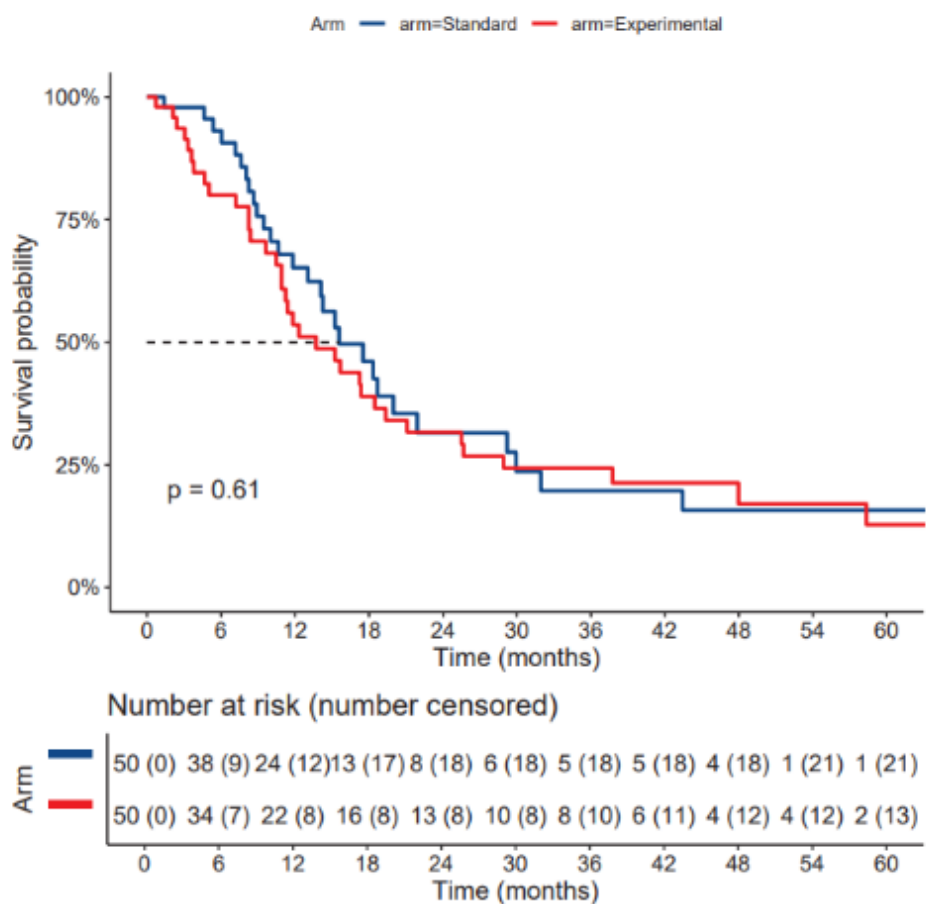
^l Dit percentage van 25% (betrouwbaarheidsinterval (BI): 13-39%) komt overeen met de oorspronkelijke verwachting van 25% van de onderzoeksgroep.

om daar de experimentele behandeling te ondergaan. De verwachting is dat mogelijke vertekening van de resultaten die hierdoor is opgetreden, resulteert in een kleiner geobserveerd verschil tussen de groepen.

Resultaten bij de uitkomstmaat overleving

De mediane follow-up duur was 44,7 maanden. In totaal waren er 63 patiënten overleden, waarvan 35 patiënten in de groep die de experimentele behandeling (behandeling bestaande uit een maagoperatie en plaatselijke chemotherapie kreeg en 28 patiënten in de groep die de controle-behandeling (de standaardbehandeling in Nederland) kreeg. De mediane overleving is 13,7 maanden in de experimentele groep en 15,6 maanden in de controlegroep.

De survival-curves van de patiënten met de controle-behandeling (in blauw) en de experimentele behandeling (in rood) staan weergegeven in figuur 1. Er was geen significant verschil in overleving (Hazard Ratio (HR) = 1,14; 95%BI: 0,69 tot 1,88).



Figuur 1 Survivalcurve

Deze gegevens laten zien dat er geen aanwijzingen zijn dat de experimentele behandeling resulteert in een overlevingswinst. De kans dat met het beoogde aantal van 226

studiedeelnemers wel een overlevingswinst kan worden aangetoond is zeer klein.^m Daarom heeft de DSMB op basis van deze tussentijdse resultaten geadviseerd om de PERISCOPE II voortijdig te sluiten voor deelname van nieuwe patiënten.

Resultaten bij de uitkomstmaat kwaliteit van leven

In totaal hebben 46/51 patiënten (90%) die de experimentele behandeling versus 39/51 patiënten (77%) die de controle behandeling kregen ten minste één vragenlijst ingevuld. Patiënten ontvingen op zes tijdstippen vragenlijsten over de kwaliteit van leven, namelijk op baseline, na 3, 9, 15, 24 en 36 maanden.

De gemiddelde score op de EORTC QLQ-C30 vragenlijst in de experimentele groep was 83,2 (standaarddeviatie (sd) 14,9) op baseline en 82,3 (sd 15,4) in de controle-interventie groep, waarbij een hogere score een betere kwaliteit van leven inhoud. De kwaliteit van leven op baseline lijkt vergelijkbaar (P=onbekend). Op 3 maanden is de gemiddelde score in de experimentele groep lager (op 3 maanden: 73,52 (sd 20,3) vs. 84,38 (sd 15,7)) en op 9 maanden is de gemiddelde score weer hoger (op 9 maanden 84,0 (sd 14,3) vs. 73,8 (sd 18,1)).

De gemiddelde waarden op de verschillende tijdstippen staan weergegeven in onderstaande tabel (tabel 1).

Tabel 1. Kwaliteit van leven (gemeten met de EORTC QLQ-C30)

	Experimentele behandeling (n=45)		Controle-behandeling (n=39)	
	n	Gemiddelde (sd)	n	Gemiddelde (sd)
Baseline	41	83,16 (14,9)	32	82,31 (15,4)
3 maanden	34	73,52 (20,3)	28	84,38 (15,7)
9 maanden	22	84,03 (14,3)	18	73,83 (18,1)
15 maanden	11	86,82 (9,6)	10	78,93 (16,5)
24 maanden	6	89,69 (8,9)	5	92,68 (2,9)
36 maanden	4	80,32 (29,6)	2	77,84 (22,0)

Op basis van de aangeleverde gegevens zien we een afname in kwaliteit van leven van circa 10 punten op 3 maanden in de groep met de experimentele behandeling en op 9 maanden in de groep met de controle behandeling. De onderzoeksgroep heeft niet gerapporteerd wat de verandering is ten opzichte van baseline. Aangezien het aantal patiënten in de analyse wisselt, kunnen wij geen conclusies trekken of er ook sprake is van een klinisch relevante verslechtering in de kwaliteit van leven.

De EORTC QLQ-STO22 en de EQ-5D-5L laten een vergelijkbaar verloop zien in kwaliteit van leven in beide groepen.

De onderzoeksgroep heeft verder geen analyse uitgevoerd naar de afname in kwaliteit van leven in de experimentele groep ten opzichte van de controlegroep. Daardoor kunnen wij geen conclusie trekken of de experimentele behandeling leidt tot een betere kwaliteit van leven.

Resultaten bij de uitkomstmaat ernstige complicaties

A. Ernstige complicaties in de postoperatieve periode (30 dagen)

In totaal werd bij 20 van de 50 gerandomiseerde patiënten (40%) een ernstige complicatie (CTCAE graad 3-5) gemeld die mogelijk gerelateerd is aan de operatie, HIPEC of beide. In het analyserapport waren de complicaties opgesplitst in chirurgische complicaties en infecties.

A.1 Chirurgische complicaties

In totaal werden 25 ernstige complicaties gemeld. Dit betrof een lekkage van de operatiemaad bij 8 patiënten, darmverstopping bij 5 patiënten, bloeding na de operatie bij 4 patiënten,

^m Additionele analyses in het rapport laten zien dat een HR van 0,54 nodig is bij (nieuwe) studiedeelnemers 101 tot en met 226 om een significant overlevingswinst aan te kunnen tonen. Op basis van de huidige resultaten lijkt dat zeer onwaarschijnlijk.

opengaan van de buikwond bij 3 patiënten, lekkage van de alvleesklier bij 2 patiënten, ophoping van vocht rond de longen bij 1 patiënt, fistulaⁿ bij 1 patiënt en afsterven van weefsel van de galblaas bij 1 patiënt.

A.2 Infecties

In totaal werden 12 ernstige complicaties gemeld. Dit betrof een abces bij 5 patiënten, ernstige ontstekingsreactie bij 3 patiënten, niet gespecificeerde infectie die behandeld moest worden met antibiotica bij 2 patiënten, abnormale vochtophoping in de long bij 1 patiënt en beschadiging van de longblaasjes (longemfyseem) bij 1 patiënt.

B. Ernstige complicaties 30-100 dagen

In totaal werd bij 28 van de 100 (28%) patiënten een complicatie graad 3 of hoger gemeld. In de groep die de experimentele behandeling kreeg lijkten meer patiënten een ernstige complicatie (maximale graad 3, 4 of 5) gemeld te hebben dan in de groep die de controle behandeling kreeg (tabel 2).

Tabel 2. Maximale graad (Clavien-Dindo classificatie) ernstige complicatie

	Experimentele behandeling (n=50)	Controle-behandeling (n=50)
Graad 3	16 (32%)	4 (8%)
Graad 4	5 (10%)	2 (4%)
Graad 5	1 (2%)	0 (0%)

Bespreking

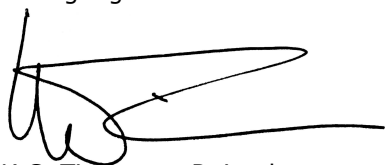
In het onderzoek is niet aangetoond dat het doel van de behandeling, een klinisch relevante toename in overleving, bereikt wordt. Daarnaast is mogelijk het percentage ernstige complicatie hoger bij de experimentele behandeling dan bij de huidige standaardbehandeling in Nederland. Op basis van de tussentijdse resultaten van de PERISCOPE II studie heeft de onderzoeksgroep besloten om al voor afloop van de VT periode, namelijk per 17 september 2024, de zorg niet meer te leveren.

Conclusie stand wetenschap en praktijk

Op basis van de huidige wetenschappelijke onderbouwing concludeert het Zorginstituut dat bij patiënten met maagkanker en uitzaaiingen een maagoperatie met plaatselijke chemotherapie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. In medische termen zijn dit patiënten met zowel maagcarcinoom als beperkte buikvliesmetastasen of tumorpositief buikvocht en een gecombineerde behandeling van maagresectie, cytoreductieve chirurgie en HIPEC. Als gevolg hiervan behoort deze interventie bij genoemde indicatie niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Ingangsdatum

De ingangsdatum van deze conclusie is 1 juli 2025.



K.C. Timm-van Ruitenburg
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

ⁿ Een abnormale opening of doorgang tussen organen.

Bijlage 1

Tabel 1. Overzicht Nederlandse en Europese behandelrichtlijnen

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/Aanbeveling
Initiatiefnemer: Cluster Oesofagus- en maagcarcinoom ^o , Federatie Medisch Specialisten	Richtlijn Maagcarcinoom, Module HIPEC (autorisatiedatum 1-07- 2016, laatst beoordeeld 1- 7-2021) ^p	Uitgangsvraag Wat is de waarde van hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij patiënten met een peritoneaal gemetastaseerd maagcarcinoom of een lokaal vergevorderd maagcarcinoom? Aanbevelingen De toepassing van HIPEC bij het lokaal vergevorderde en/of peritoneaal gemetastaseerde maagcarcinoom dient alleen in studieverband plaats te vinden.
European Society For Medical Oncology (ESMO)	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2022 ^q Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ Lordick, F. et al. Annals of Oncology, Volume 33, Issue 10, 1005 - 1020	In de Europese richtlijn staat beschreven dat patiënten met beperkte peritoneale metastasen geschikte kandidaten kunnen zijn voor HIPEC; het bewijs is echter nog steeds beperkt en risico's moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen onzekere voordelen. De toegevoegde waarde van HIPEC moet eerst worden vastgesteld in lopende klinische onderzoeken. HIPEC is niet in aanbevelingen van de richtlijn opgenomen. Chirurgie voor gemetastaseerde maagkanker • Maagresectie wordt niet aanbevolen bij gemetastaseerde maagkanker, tenzij voor palliatie van symptomen. • Resectie van metastasen kan in het algemeen niet worden aanbevolen, maar kan worden overwogen als een individuele benadering in zeer geselecteerde gevallen met oligometastatische ziekte en respons op chemotherapie.

^o Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) en wordt vanaf 2022 modulair herzien door het cluster Oesofagus- en maagcarcinoom.

^p https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/maagcarcinoom/recidief_en_metastasen/hipec.htm

^q <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gastrointestinal-cancers/clinical-practice-guideline-gastric-cancer>

Bijlage 2

PICO(ts)

Tabel 1. Patiënt, interventie, controle-interventie

Patiënt	Interventie	Controle-interventie
Patiënten (≥ 18 jaar) met lokaal gevorderd maagcarcinoom ^r en beperkte synchrone peritoneale metastasen (PCI ^s <7) en/of tumor positieve peritoneale cytologie die geen ziekteprogressie hebben na 2-3 kuren systemische chemotherapie	Combinatiebehandeling van maagresectie, cytoreductieve chirurgie ^t en HIPEC ^u	Doorbehandelen met (palliatieve) systemische therapie of best ondersteunende zorg ^v

Tabel 2. Cruciale uitkomsten, follow-up en klinische relevantiegrens

Cruciale uitkomsten	Follow-up	Klinische relevantiegrenzen
Overleving	Minimale mediane follow-up van 12 maanden	>12 weken en HR < 0,70 of toename van 2 jaar (OS winst ≥ 10%, mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is ^w)
Kwaliteit van leven ^x gemeten met een gevalideerde vragenlijst, zoals: EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-STO22 of EQ-5D	12 maanden	7 punten op de EORTC-QLQ-C30 en EORTC-QLQ-STO22 ^y , 0,08 op de EQ-5D
Ernstige complicaties ^z	Gedurende de behandelperiode in de controlegroep	Relatief risico (RR) van 1,25

^r T3-T4, elke N; geen aanwijzingen voor metastasen op afstand

^s Peritoneal Cancer Index

^t Chirurgische verwijdering van uitzaaiingen op het buikvlies

^u Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie

^v De huidige behandeling voor patiënten met een maagcarcinoom en peritonitis carcinomatosa (PC) bestaat uit palliatieve systemische chemotherapie of 'best supportive care', conform de landelijke richtlijn Maagcarcinoom (NVMDL, 2021)

^w PASKWIL-criteria 2023, palliatieve behandeling De cieBOM (commissie Beoordeling Oncologische Middelen) gebruikt sinds 2000 de PASKWIL-criteria om een nieuw oncologisch middel te beoordelen op de toegevoegde waarde voor de patiënt. PASKWIL staat voor de elementen Palliatief, Adjuvant, Specifieke bijwerkingen, Kwaliteit van Leven, Impact van de behandeling en Level of evidence.

^x Bij voorkeur gemeten met ziekte-specifieke vragenlijsten, zoals de EORTC-QLQ-C30 voor patiënten met kanker of de EORTC-QLQ-STO22 voor patiënten met maagkanker. Indien deze niet beschikbaar zijn, dan kunnen generieke vragenlijsten gebruikt worden zoals de SF-36 en de EQ-5D.

^y Bij de EORTC-QLQ C30 is sprake van een gemiddelde kleine verandering bij 7 punten (Cocks et al, 2011; Muroso, 2023). De QLQ-STO22 is een supplement voor maagkanker bij deze vragenlijst, het Zorginstituut heeft hiervoor dezelfde grenswaarde aangehouden.

^z Voor de uitkomstmaat 'complicaties' analyseren we de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Graad 3 zijn ernstige complicaties, graad 4 zijn levensbedreigende of invaliderende complicaties en graad 5 zijn complicaties die tot de dood leiden.

Bijlage 3

Zoekstrategie

Tabel 1. Overzicht databases

Gezocht op 17-01-2025 in **E**mbase via Embase.org (1971-heden), **M**edline via Ovid (1946-heden) en **C**ochrane Central via Wiley (1992-heden) respectievelijk aangeduid als **E**, **M**, **C** databases (Db). Legenda: # = nummer zoekopdracht, Db = database, T = treffers, O = ontdudd.

#-Db	Zoekstrategie opdrachten	T	O
Zoeken in alle velden / PICO			
1-E	(('stomach cancer'/exp OR (('stomach' OR 'gastric' OR 'cardia' OR 'pyloric') NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR tumo* OR neoplas* OR malignan*))) AND (('hyperthermic intraperitoneal chemotherapy'/exp OR 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR 'hipec') AND ('gastrectomy'/exp OR 'gastric resection' OR 'gastroresection' OR 'hemigastrectomy' OR 'resection, gastric' OR 'stomach extirpation' OR 'stomach resection' OR 'stomach transection' OR 'gastrectomy')) AND ('chemotherapy'/exp OR 'chemotherapeutics' OR 'chemotherapy') NOT (('animal'/exp OR animal*:de OR 'nonhuman'/de) NOT 'human'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'experimental animal'/exp OR 'animal model'/exp OR 'rodent'/exp OR rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti) NOT ([conference abstract]/lim OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it)	229	n.v.t.
2-M	(exp Stomach Neoplasms/OR ((stomach OR gastric OR cardia OR pyloric) ADJ3 (cancer* OR carcinom* OR tumo* OR neoplas* OR malignan*))) AND ((exp Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy/ OR hyperthermic intraperitoneal chemotherapy OR hipec) AND (exp Gastrectomy/ OR gastric resection OR gastroresection OR hemigastrectomy OR resection, gastric OR stomach extirpation OR stomach resection OR stomach transection OR gastrectomy)) AND (exp Drug Therapy/ OR chemotherapeutics OR chemotherapy) NOT (news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt.	122	n.v.t.
3-C	([mh ^"Stomach Neoplasms"] OR (("stomach" OR "gastric" OR "cardia" OR "pyloric") NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR tumo* OR neoplas* OR malignan*))) AND (([mh ^"Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy"] OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" OR "hipec") AND ([mh ^"Gastrectomy"] OR "gastric resection" OR "gastroresection" OR "hemigastrectomy" OR "resection, gastric" OR "stomach extirpation" OR "stomach resection" OR "stomach transection" OR "gastrectomy")) AND ([mh ^"Drug Therapy"] OR "chemotherapeutics" OR "chemotherapy")	0	0
RCT			
4-E	#1 AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR (RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* OR double* OR triple* OR treble*) AND (blind* OR mask*))) :ab,ti) AND (English OR dutch):la NOT ((systematic-rev* OR meta-analys*):ti)	44	43
5-M	#2 AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"/ OR "Randomized Controlled Trial".pt. OR (RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* OR double* OR triple* OR treble*) AND (blind* OR mask*))) :ab,ti) AND (English OR dutch).lg.	22	3
Meta Analysis			
6-E	#1 AND ('meta analysis'/exp/mj OR (meta-analys* OR metaanalys*):ti,ab,kw) AND (English OR dutch):la	14	10
7-M	#2 AND ("Meta-Analysis".pt. OR (meta-analys* OR metaanalys*):ab,ti,kw.) AND (English OR dutch).lg.	8	0
Total		88	56

Trialregistratie – lopende studies

Op 11 februari 2025 is gezocht naar lopende studies in WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, <https://trialsearch.who.int/>) met zoektermen HIPEC & gastric cancer. Er werden 61 records voor 55 trials gevonden, waaronder de PERISCOPE trial. Er zijn geen RCTs gevonden met de controlebehandeling zoals die in Nederland wordt toegepast.

HTA rapporten

Er is niet gezocht naar HTA rapporten, omdat uit de literatuursearch is gebleken dat de enige studie die past bij onze PICOT de PERISCOPE II studie is waarvan de resultaten nog niet gepubliceerd zijn.

Bijlage 4

Studieresultaten PERISCOPE II

Referentie, land studiedesign, studieperiode	Inclusie patiënten, interventie en controle	Eindpunten, metingen en follow-up	Aantal patiënten, patiëntkenmerken	Cruciale uitkomsten
<p>Ongepubliceerde data; studieprotocol^{aa} Nederland, Denemarken, Finland; gerandomiseerde multicenter studie (RCT); inclusie 2017-2024</p>	<p>Inclusiecriteria - Leeftijd \geq 18 jaar - Resectabel primair cT3-cT4 maagcarcinoom^{bb} inclusief regionale lymfeklieren, - Beperkte peritoneale metastasen (PCI <7) en/of tumorpositieve cytologie vastgesteld middels laparoscopie of laparotomie, en - Afwezigheid van ziekteprogressie tijdens systemische chemotherapie voorafgaand aan studiedeelname.</p> <p>Exclusiecriteria - Metastasen op afstand, - Recidiverende maagkanker, - Voorafgaande resectie van de primaire maagtumor, - Metachrone peritoneale metastasen, - Huidige andere maligniteit (anders dan cervixcarcinoom en basaloom), - Ongecontroleerde infectieziekte of bekende infectie met het Humaan Immunodeficiëntie Virus type -1 of -2,</p>	<p>Primair eindpunt - Algehele overleving</p> <p>Secundaire eindpunten - Progressievrije overleving - Behandeling gerelateerde toxiciteit - Kosten en gebruik van middelen - Kwaliteit van leven - Genetische profielen gerelateerd aan tumorrespons - Farmacokinetiek en penetratiediepte van intraperitoneaal oxaliplatin en docetaxel</p> <p>Follow-up Elke 3 maanden (eerste 18 maanden), daarna elke 6 maanden tot 3 jaar na</p>	<p>HIPEC vs. standaardzorg</p> <p>Aantal patiënten Protocol: n=226 Interim-analyse^{cc} Randomisatie: n=102 Analyse: 50 vs. 50</p> <p>Patiëntkarakteristieken Leeftijd, gemiddelde in jaren (SD): 59 (12) vs. 60 (12) %man: 66,7% vs. 47,8%</p> <p>WHO/ECOG performance status, N (%) 0: 33 (71,7%) vs. 34 (77,3%) 1: 13 (28,3%) vs. 9 (20,5%) 2: 0 (0%) vs. 1 (2,3%)</p>	<p><i>Resultaten interim-analyse (intention-to-treat, ITT)</i></p> <p>Overleving, mediaan (in maanden) Experimenteel: 13,7 Controle: 15,6 HR = 1,14; 95%BI 0,69 tot 1,88</p> <p>Kwaliteit van leven n=51 (experimenteel) / 51 (controle) Tenminste 1 vragenlijst ingevuld: n=46/39</p> <p><u>EORTC-QLQ-C30^{dd, ee}</u> Baseline: 83,16 (14,9) / 82,31 (15,4) 3 maanden: 73,52 (20,3) / 84,38 (15,7)</p>

^{aa} Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). BMC Cancer. 2019;19(1):420. Published 2019 May 6. doi:10.1186/s12885-019-5640-2

^{bb} Inclusief tumoren op de gastro-oesofageale overgang, indien het grootste deel van de tumor zich in de maag bevindt.

^{cc} Inclusie voortijdig gesloten op advies van de DSMB na een ongeplande interim analyse voor futiliteit in september 2024

^{dd} De EORTC-QLQ-C30 vragenlijst meet fysiek, psychologisch en sociaal functioneren en wordt gerapporteerd als overall score.

^{ee} De EORTC QLQ-STO22 en de EQ-5D-5L laten een vergelijkbaar verloop zien in kwaliteit van leven in beide groepen.

	<p>- Een bekende voorgeschiedenis van hepatitis B of C met actieve virusrepliatie, - Recent myocardinfarct (< 6 maanden) of instabiele angina pectoris, - Elke medische aandoening die hierboven nog niet is gespecificeerd en waarvan wordt aangenomen dat deze de onderzoeksprocedures verstoort, inclusief adequate follow-up en therapietrouw, en/of die een veilige behandeling in gevaar zou brengen, - Bekende overgevoeligheid voor één van de toegepaste chemotherapeutische middelen</p> <p>Interventie Maagresectie (totaal of partieel), cytoreductieve chirurgie en HIPEC: oxaliplatin 460 mg/m² (hypertherm) en docetaxel 50 mg/m² (normotherm). Chirurgie wordt zo snel mogelijk na inclusie gepland en niet langer dan 12 weken na de laatste chemotherapie</p> <p>Controle Palliatieve systemische chemotherapie</p>	<p>randomisatie. Overleving en ziekteprogressie worden beoordeeld tot overlijden.</p>	<p><i>Baseline karakteristieken lijken niet verschillend tussen de groepen, met uitzondering van geslacht (hoger percentage mannen in de HIPEC groep)</i></p>	<p>9 maanden: 84,03 (14,3) / 73,83 (18,1) 15 maanden: 86,82 (9,6) v. 78,93 (16,5) 24 maanden: 89,69 (8,9) / 92,68 (2,9) 36 maanden: 80,32 (29,6) / 77,84 (22,0)</p> <p>Ernstige complicaties Postoperatieve complicaties (30 dagen) ernstige complicatie (CTCAE graad 3-5) mogelijk gerelateerd aan de operatie en/of HIPEC: 20 van de 50 (40%)</p> <p>Maximale graad (CD^{ff}) ANY adverse event (30-100 dagen) 0: 24 (25%) / 41 (82%) I: 1 (2%) / 1 (2%) II: 2 (4%) / 2 (4%) III: 16 (32%) / 4 (8%) IV: 5 (10%) / 2 (4%) V: 1 (2%) / 0 (0%)</p>
--	---	---	---	---

^{ff} Clavien-Dindo classificatie (graad I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb en V)

Literatuur

1. Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer* 2019; 19: 420.
2. Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, et al. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 1989; 49: 3380-4.
3. Urano M, Kuroda M and Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia* 1999; 15: 79-107.
4. Piché N, Leblond FA, Sidéris L, et al. Rationale for heating oxaliplatin for the intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis: a study of the effect of heat on intraperitoneal oxaliplatin using a murine model. *Ann Surg* 2011; 254: 138-44.
5. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002; 13: 267-72.
6. Sugarbaker PH, Van der Speeten K and Stuart OA. Pharmacologic rationale for treatments of peritoneal surface malignancy from colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 19-30.
7. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-81.
8. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011; 104: 692-8.
9. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014; 110: 275-84.

