



> 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 89 59

0530.2019040423

Datum 24 oktober 2019
Betreft Vervolgadvies voorwaardelijke toelating van HIPEC toegevoegd aan
primaire debulking bij patiënten met stadium III ovariumcarcinoom

Onze referentie 2019040423

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 19 februari 2019 heeft u laten weten dat u, op basis van ons advies van 24 januari 2019, hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) toegevoegd aan primaire debulking bij patiënten met stadium III ovariumcarcinoom als potentiële kandidaat hebt aangemerkt voor voorwaardelijke toelating (VT) tot het basispakket van de Zvw. Partijen hebben in het vervolg daarop in een convenant afspraken gemaakt over het aan VT gekoppelde onderzoek en over de afwikkeling na afloop van de VT periode. Graag bieden wij u hierbij dit convenant en de begeleidende brief van de onderzoekers aan.

Wij hebben vastgesteld dat alle punten, genoemd in uw kaderbrief VT¹, in het convenant zijn opgenomen en dat alle relevante partijen het convenant hebben ondertekend. Het is onze inschatting dat de gemaakte afspraken voldoende garanties bieden om het VT-traject zorgvuldig en succesvol te laten verlopen. Wij adviseren u daarom om HIPEC per 1 januari 2020 voor een periode van 7 jaar voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met stadium III ovariumcarcinoom bij wie (bijna) al het tumorweefsel operatief is verwijderd (verder te noemen: complete of bijna-complete primaire debulking) en de regelgeving dienaangaande te wijzigen. Wij gaan er vanuit dat wanneer HIPEC toegevoegd aan primaire debulking gedurende een periode van 7 jaar voorwaardelijk tot het basispakket wordt toegelaten, het na afloop mogelijk zal zijn om duidelijke conclusies te trekken over de effectiviteit van de toevoeging van deze interventie aan de standaardbehandeling ten opzichte van de huidige standaardbehandeling alleen², en dat patiënten tijdig en op verantwoorde wijze toegang hebben tot de veelbelovende zorg.

In totaal zullen naar verwachting 150 patiënten per kalenderjaar in aanmerking

¹ Kamerbrief over voorwaardelijke toelating. Brief van minister Schippers (VWS) aan de Tweede Kamer over de verdere ontwikkeling en vormgeving van het instrument Voorwaardelijke Toelating (VT). Beschikbaar via: <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2014/09/19/kamerbrief-over-voorwaardelijke-toelating.html>

² De standaardbehandeling bestaat uit een complete of bijna-complete primaire debulking (operatie) gevolgd door 6 kuren aanvullende chemotherapie met carboplatin-paclitaxel IV (intraveneus) of IP (intraperitoneaal)/IV (intraveneus).

komen voor deze behandeling, waarvan circa 88 patiënten per jaar de interventie willen ondergaan en willen deelnemen aan het onderzoek. In het internationale onderzoek zullen naar verwachting 438 Nederlandse patiënten³ geïnccludeerd worden waarvan de helft (219 patiënten) met HIPEC behandeld zal worden. De kostenprognose voor het onderzoek is: 219 patiënten x € 15.448,07 voor de kosten van de interventie = € 3.383.127,33.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
24 oktober 2019

Onze referentie
2019040423

De geschatte kosten voor HIPEC per kalenderjaar zijn:

2020: € 664.267,01 (43 patiënten x € 15.448,07);

2021: € 679.715,08 (44 patiënten x € 15.448,07);

2022: € 679.715,08 (44 patiënten x € 15.448,07);

2023: € 679.715,08 (44 patiënten x € 15.448,07);

2024: € 679.715,08 (44 patiënten x € 15.448,07).

Overeenkomend met ons advies van 24 januari 2019 zijn er geen kosten voor een nevenonderzoek. Het gaat immers om een potentieel toxische behandeling die vooralsnog niet bewezen effectief is, waardoor wij van mening zijn dat het te risicovol is om HIPEC op ruime schaal aan te bieden. Dit advies is in lijn met de andere VT-trajecten waar HIPEC voorwaardelijk is toegelaten.

De gegevens die ten grondslag liggen aan en een nadere toelichting vormen bij ons advies om HIPEC toegevoegd aan primaire debulking voorwaardelijk toe te laten tot het verzekerde pakket vindt u terug in de bijlage.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van BestuurZ

³ In totaal zullen 538 patiënten deelnemen aan het onderzoek, waarvan naar verwachting ongeveer 100 patiënten in het buitenland geïnccludeerd en behandeld zullen worden. De kosten voor de behandeling in de participerende buitenlandse centra zullen door deze centra zelf worden gedekt.

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Zorg

In het convenant komen de punten, genoemd in uw kaderbrief VT van 19 september 2014¹ en in onze uitvoeringstoets VT⁴, aan de orde. Hieronder gaan wij kort in op die onderdelen van het convenant die cruciaal zijn voor het welslagen van het aan de voorwaardelijke toelating te koppelen onderzoek.

Datum
24 oktober 2019

Onze referentie
2019040423

De interventie betreft het toevoegen van HIPEC aan primaire debulking voor de behandeling van patiënten met stadium III ovariumcarcinoom. Het Zorginstituut heeft op 4 september 2017 geconcludeerd dat deze zorg niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', doordat onderzoeksgegevens van voldoende kwaliteit ontbraken. Hierdoor waren er onvoldoende gegevens om de effectiviteit van het toevoegen van HIPEC aan een primaire debulking te vergelijken met die van een primaire debulking alleen.

1. Adresseert het voorgestelde hoofdonderzoek de benoemde evidence gap?

Tijdens het VT-traject zal een multicenter, niet geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van de toevoeging van HIPEC aan primaire debulking (gevolgd door 6 kuren chemotherapie⁵) worden uitgevoerd versus alleen primaire debulking (gevolgd door 6 kuren chemotherapie⁶). Alleen patiënten met een complete of bijna-complete primaire debulking komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek, omdat men verwacht dat chemotherapie tot maximaal 3 mm in het weefsel doordringt. Aan het onderzoek zullen in Nederland naar verwachting 438 patiënten met stadium III ovariumcarcinoom deelnemen waarvan 219 patiënten behandeld zullen worden met de interventie. Circa 100 patiënten zullen in het buitenland geïnccludeerd en behandeld worden, waardoor in totaal 538 patiënten zullen deelnemen aan het onderzoek. De primaire uitkomstmaat is overleving en de secundaire uitkomstmaten zijn recidiefvrije overleving, tijd tot starten van de eerste behandeling na recidief, kwaliteit van leven (gemeten met ziektespecifieke (EORTC QLQ-CR30, QLQ-OV28, QLQ-CR29) en generieke (EQ-5D-5L) vragenlijsten), toxiciteit/complicaties, budgetimpact, kosteneffectiviteit en translationele eindpunten. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat dit onderzoek antwoord zal kunnen geven op de vraag gesteld in de 'evidence gap'.

2. Welk verschil in effect wordt door betrokken partijen als klinisch relevant beschouwd?

De betrokken partijen zijn met elkaar overeengekomen welk verschil in effectiviteit tussen de te onderzoeken interventie en de standaardbehandeling als klinisch relevant kan worden beschouwd en zal kunnen leiden tot een wijziging in het medisch beleid (zie convenant: artikel 2, lid 5). Dit verschil zal het Zorginstituut in de beoordeling van de stand van 'de stand van de wetenschap en praktijk' afzetten tegen de eventuele negatieve gevolgen van de interventie.

⁴ Zorginstituut Nederland. Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Beschikbaar via: <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2014/1408-uitvoeringstoets-procedure-voorwaardelijke-toelating-tot-basispakket/1408-uitvoeringstoets-procedure-voorwaardelijke-toelating-tot-basispakket>

⁵ Alle patiënten ontvangen 6 kuren adjuvante chemotherapie met carboplatine en paclitaxel.

3. *Wordt voldaan aan het kader voor een langere duur van het VT-traject?*

U heeft aangegeven dat in beginsel de periode van VT in principe maximaal 4 jaar mag duren, tenzij de (kleine) omvang van de patiëntengroep, de snelheid waarmee de interventie zijn werk doet en/of de snelheid waarmee de ziekte zich ontwikkelt reden zijn voor verlenging van deze periode.⁶ In uw brief van 19 februari 2019 heeft u aangegeven dat deze interventie voldoet aan deze voorwaarden. Het gaat namelijk om een relatief kleine patiëntenpopulatie waarbij het lang zal duren voordat de positieve effecten van de behandeling zichtbaar worden.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
24 oktober 2019

Onze referentie
2019040423

4. *Is er overeenstemming over het beëindigen van het leveren van de interventie voor rekening van de zorgverzekering als effectiviteit niet aangetoond wordt?*

Als het Zorginstituut aan het einde van de VT periode concludeert dat de interventie niet voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' betekent dit dat de interventie na afloop van de VT periode niet meer mag worden vergoed uit de basisverzekering. Betrokken partijen hebben in het convenant vastgelegd dat zij zich aan deze uitspraak zullen conformeren en in deze situatie de financiering van HIPEC bij nieuwe patiënten stop zal worden gezet. De gemaakte afspraken zijn afdoende naar onze mening.

5. *Is duidelijk wie de zorg gaan leveren in het kader van de voorwaardelijke toelating en is er toestemming verkregen van de medisch-ethische commissie voor uitvoering van het onderzoek?*

In het convenant is vastgelegd dat de volgende 8 universitaire en 2 niet-universitaire instellingen de zorg zullen gaan bieden in het kader van het onderzoek: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Erasmus Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Groningen, Leids Universitair Medisch Centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Radboud Universitair Medisch Centrum, Amsterdam Universitair Medisch Centrum [locatie AMC], Catharina Ziekenhuis Eindhoven en Medisch Spectrum Twente. De verwachting is dat de capaciteit voldoende is om het maximale aantal patiënten dat voldoet aan de zorginhoudelijke criteria te behandelen in de periode van VT. Naar onze mening is, door de ligging van de deelnemende centra, de toegankelijkheid van de zorg gewaarborgd. De toestemming van de medisch-ethische commissie is bij het convenant bijgevoegd. De beroepsgroep(en) zijn ervan op de hoogte dat het leveren van de zorg buiten dit onderzoeksverband niet ten laste van de basisverzekering mag komen.

Naast bovengenoemde Nederlandse centra, zijn er reeds afspraken gemaakt met enkele internationale centra.

6. *Zijn de gemaakte afspraken m.b.t. monitoring van de voortgang van het onderzoek voldoende?*

In het convenant is vastgelegd wat het tijdschema zal zijn van het genoemde onderzoek binnen de VT periode. Het Zorginstituut monitort de voortgang van het onderzoek nauwgezet en zal u hiervan jaarlijks verslag doen. Indien tijdens de VT periode blijkt dat het tijdschema niet wordt gevolgd of indien er andere relevante ontwikkelingen zijn, zal het Zorginstituut u zo nodig adviseren de VT voortijdig te beëindigen.

⁶ Staatsblad 2014, nr. 417.

Concluderend heeft het Zorginstituut er vertrouwen in dat de VT van deze interventies tot het basispakket succesvol kan verlopen. Hiermee bereiken we dat binnen 7 jaar duidelijke conclusies over de (kosten)effectiviteit van de toevoeging van HIPEC aan primaire debulking bij patiënten met stadium III ovariumcarcinoom kunnen worden getrokken, en dat patiënten tijdig en op verantwoorde wijze toegang hebben tot veelbelovende zorg.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
24 oktober 2019

Onze referentie
2019040423