



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg
en Sport
Postbus 20350
2500EJ DEN HAAG

2018061971

Datum 11 december 2018
Betreft Standpunt Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)
toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. mr. B. Blekkenhorst
T +31 (0)6 227 488 32

Onze referentie

2018061971

Geachte heer Bruins,

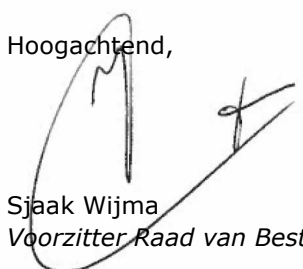
Hierbij zenden wij u het standpunt Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom.

Vanwege het grote effect op de overleving zonder dat de kans op ernstige complicaties lijkt toe te nemen, concludeert het Zorginstituut dat het toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom en met een goede klinische uitgangssituatie (WHO performance status 0-2), een goede nierfunctie en een normaal bloedbeeld. De behandeling kan voor deze patiëntengroep ten laste van de basisverzekering worden gebracht.

De toepassing en kwaliteit van de HIPEC behandelingen worden door de centralisatie van zorg, de afgesproken volumennormen en de toegezegde klinische registratie voldoende geborgd.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom

Datum	11 december 2018
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2018034839
Zaaknummer	2018018930
Contactpersonen	Dr. A.M. Duursma Dr. M. Biegstraaten Mr. B. Blekkenhorst
Afdeling	Zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale vraag—7

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9

- 2.1 De procedure in vogelvlucht—9
- 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—9
- 2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
- 2.1.3 Beoordelingsstappen—10
- 2.1.4 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10

3 De te beoordelen interventie en indicatie—11

- 3.1 Achtergronden—11
- 3.1.1 Aandoening en indicatiegebied—11
- 3.1.2 Prevalentie en incidentie—11
- 3.1.3 Oorzaak en risicofactoren—11
- 3.1.4 Spontaan beloop—12
- 3.1.5 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—12
- 3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie—12
- 3.2.1 Korte beschrijving—12
- 3.2.2 Werkingsmechanisme—12
- 3.2.3 Claim—13
- 3.2.4 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling—13
- 3.3 Beschrijving in Nederlandse richtlijnen—13

4 Methode systematisch literatuuronderzoek—15

- 4.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel—15
- 4.1.1 PICO—15
- 4.1.2 Passend onderzoeksprofiel—16
- 4.2 Zoeken en selecteren van de evidence—16
- 4.3 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence—17

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek—19

- 5.1 Resultaten zoekactie—19
- 5.2 Kenmerken geïncludeerde studie—19
- 5.3 Effecten interventie—20
- 5.4 Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—21

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—25

- 6.1 Bespreking relevante aspecten—25
- 6.1.1 Claim en positionering—25
- 6.1.2 Effectiviteit—25
- 6.1.3 Onderbouwing werkingsmechanisme—25
- 6.1.4 Overige overwegingen—26
- 6.1.5 Afweging relevante aspecten—26
- 6.2 Conclusie—26

7 Beoordelingsproces en standpunt—29

7.1 Raadpleging partijen—29

7.1.1 Voortraject—29

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt—29

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—32

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—32

8 Consequenties voor de praktijk—33

8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—33

8.2 Zorgverzekeraars—33

8.3 Financiële paragraaf—34

8.4 Evaluatie en monitoring—34

8.5 Ingangsdatum standpunt—34

9 Referenties—35

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving—37

Bijlage 2 – Zoekstrategie—39

Bijlage 3 – Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—41

Bijlage 4 – Uitgesloten studies—45

Bijlage 5 – Kenmerken geïnccludeerde studie—47

Bijlage 6 – Beoordeling risico op bias—49

Bijlage 7 – Complicaties in niet-vergelijkende studies—51

Bijlage 8 – Reacties van partijen op conceptstandpunt—53

Samenvatting

Het Zorginstituut concludeert dat Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij vrouwen met ovariumcarcinoom stadium III voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en ten laste kan worden gebracht van het basispakket. Het gaat om vrouwen met een goede klinische Ausgangssituatie (WHO performance status 0-2), een goede nierfunctie en een normaal bloedbeeld.

Stadium III ovariumcarcinoom kenmerkt zich door metastasen naar het peritoneum. De standaardbehandeling bij deze aandoening bestaat uit primaire debulking chirurgie waarbij gestreefd wordt naar complete of optimale debulking, gevolgd door chemotherapie. Wanneer complete of optimale primaire debulking vanwege uitgebreidheid van de ziekte niet mogelijk is wordt gestart met chemotherapie. Deze wordt gevolgd door interval debulking chirurgie, waarna nogmaals chemotherapie gegeven worden. In dit standpunt gaat het over de groep patiënten, bij wie de interval debulking resulteert in complete of optimale verwijdering van het intraperitoneale tumorweefsel. Het Zorginstituut is gevraagd duidelijkheid te geven over de te verzekeren status van Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) toegevoegd aan complete of optimale interval debulking.

Het systematische literatuuronderzoek leverde voor de beoordeling van deze indicatie-interventie-combinatie één RCT op waarin de effecten van HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom vergeleken zijn met de effecten van complete of optimale interval debulking alleen. In deze studie werden 245 vrouwen geïncludeerd bij wie complete of optimale interval debulking werd bereikt. Alleen vrouwen met een goede klinische Ausgangssituatie (WHO performance status 0-2), een goede nierfunctie en een normaal bloedbeeld konden deelnemen aan de studie.

Er werd een groot effect op overleving gevonden (mediane overlevingswinst van 11,8 maanden en absoluut verschil in 3-jaarsoverleving van 14%), terwijl (ernstige) complicaties niet vaker lijken op te treden na toepassen van HIPEC. Het is onzeker of het toevoegen van HIPEC aan de behandeling de kwaliteit van leven beïnvloedt. In de publicatie van de RCT wordt gesteld dat de kwaliteit van leven niet significant verschilde tussen beide groepen, maar er worden geen getallen gerapporteerd.

Vanwege het grote effect op de overleving zonder dat de kans op ernstige complicaties lijkt toe te nemen, concludeert het Zorginstituut dat het toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom en met een goede klinische Ausgangssituatie (WHO performance status 0-2), een goede nierfunctie en een normaal bloedbeeld.

De toepassing en kwaliteit van de HIPEC behandelingen worden door de centralisatie van zorg, de afgesproken volumennormen en de toegezegde klinische registratie voldoende geborgd.

Inleiding

1.1

Aanleiding

Vanaf 2007 tot en met 2017 heeft in Nederland onderzoek plaatsgevonden naar de effectiviteit van Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom.^a De resultaten van dit onderzoek zijn in januari 2018 gepubliceerd. Op basis hiervan heeft de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG) een positief standpunt geschreven over het toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking bij vrouwen met stadium III ovariumcarcinoom.^b Tegelijkertijd heeft zij Zorginstituut Nederland verzocht om duidelijkheid te geven over de te verzekeren status van deze interventie.

1.2

Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

^a De prognose en het beloop van stadium III tubacarcinoom (eileiderkanker) en extra-ovarieel/primair peritoneaal carcinoom zijn vergelijkbaar met die van stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom en de behandeling is hetzelfde. In dit standpunt zullen wij spreken van ovariumcarcinoom, maar hiermee wordt ook tubacarcinoom (eileiderkanker) en extra-ovarieel/primair peritoneaal carcinoom bedoeld.

^b <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/03/NVOG-standpunt-HIPEC-bij-ovariumcarcinoom-def-14-maart-2018.pdf>

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de te beoordelen interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.^c

Toetsing aan 'het plegen te bieden-criterium' speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in het Besluit zorgverzekering genoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en*

^c Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

praktijk (geactualiseerde versie 2015).^d

2.1.3 *Beoordelingsstappen*

De beoordeling is gebaseerd op de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en kent de volgende stappen:

- Formuleren van de relevante vergelijking door het opstellen van een PICO;
- Zoeken en selecteren van de evidence;
- Samenvatten van de beschikbare gegevens uit literatuuronderzoek (de evidence) en beoordelen van de kwaliteit van de evidence;
- Vaststellen eindbeoordeling.

2.1.4 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.^e

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar haar inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

^d Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

^e Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

3 De te beoordelen interventie en indicatie

3.1 Achtergronden

3.1.1 *Aandoening en indicatiegebied*

In de ovaria (eierstokken) kunnen 3 verschillende soorten maligniteiten voorkomen: ovariumcarcinoom, gonadale stromaceltumoren en kiemceltumoren.

Ovariumcarcinoom is hiervan de meest voorkomende vorm en het ontstaat uit de buitenste epitheel laag van het ovarium.^[1] Een ovariumcarcinoom wordt vaak pas laat ontdekt, omdat deze kwaadaardige tumor in de beginfase doorgaans weinig klachten geeft. Wanneer er klachten zijn betreft dit meestal aspecifieke klachten zoals vage gastro-intestinale klachten, toename van de buikomvang en mictie- of defaecatieproblemen. Bij de meeste patiënten met een ovariumcarcinoom is er bij diagnose reeds sprake van een vergevorderd stadium met intraperitoneale metastasen (uitzaaiingen in de buikholte).^[1, 2]

Ovariumcarcinoom kan onderverdeeld worden in verschillende stadia zoals vastgesteld door de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)^f:

- Stadium I: de tumor is beperkt tot het ovarium
- Stadium II: er zijn metastasen in het bekkengebied
- Stadium III: er zijn metastasen naar het peritoneum buiten het bekken en/of metastasen naar retroperitoneale lymfeklieren
- Stadium IV: er zijn metastasen naar organen op afstand zoals de lever of de milt

In het voorliggende standpunt gaat het om patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom.

3.1.2 *Prevalentie en incidentie*

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1400 vrouwen een ovariumcarcinoom vastgesteld.^g De 10-jaars prevalentie van ovarium- en tubacarcinoom bedroeg in 2017 in Nederland 5543 personen.^h Dit is de som van alle in 2017 nog in leven zijnde patiënten bij wie in de periode 2007-2017 een ovarium- of tubacarcinoom is vastgesteld.

3.1.3 *Oorzaak en risicofactoren*

De precieze oorzaak van ovariumcarcinoom is moeilijk vast te stellen. Het ontstaan van kanker is een proces waarbij er tijdens de celdeling fouten ontstaan in het genoom van de cel. Een opeenstapeling van fouten kan vervolgens tot een kwaadaardig tumor leiden.^[3] Mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van een ovariumcarcinoom zijn familiair voorkomende afwijkingen in de BRCA-1 en BRCA-2 genen of afwijkingen in de MLH1, PMS2, MSH2 of MSH6 genen (die voorkomen bij het Lynch syndroom).^[4] Er wordt aangenomen dat ongeveer 10% van de ovariumcarcinomen een erfelijk karakter heeft.^[1] Daarentegen kan een groot aantal zwangerschappen het risico op het ontstaan van een ovariumcarcinoom verminderen.^[1, 5]

^f https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf (geraadpleegd in september 2018)

^g <https://www.cijfersoverkanker.nl/>. Geraadpleegd in september 2018. Zie voor cijfers hoofdgroep 'vrouwelijke geslachtsorganen' en tumorgroep 'eierstok en eileider' bij tabblad incidentie.

^h <https://www.cijfersoverkanker.nl/>. Geraadpleegd in september 2018. Zie voor cijfers hoofdgroep 'vrouwelijke geslachtsorganen' en tumorgroep 'eierstok en eileider' bij tabblad prevalentie.

3.1.4 *Spontaan beloop*

Ovariumcarcinoom is een zeer ernstige aandoening met een hoog sterftecijfer. Dit komt voornamelijk doordat het vaak pas in een laat stadium gediagnosticeerd wordt. De mediane overleving van stadium III ovariumcarcinoom is minder dan 3 jaar bij een standaard behandeling die bestaat uit chirurgische verwijdering van de tumor en chemotherapie.^[2, 6]

3.1.5 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Bij stadium III ovariumcarcinoom bestaat de standaardbehandeling uit primaire debulking chirurgie waarbij gestreefd wordt naar complete of optimale debulking (respectievelijk geen restlaesies of restlaesies ≤ 1 cm).^[1] Dit wordt gevolgd door 6 driewekelijkse kuren van combinatiechemotherapie met taxol (175 mg/m²) en carboplatine (AUC van 6), of taxol (175 mg/m²) en cisplatine (75/m²). Wanneer complete of optimale primaire debulking vanwege uitgebreidheid van de ziekte niet mogelijk is of wanneer primaire debulking niet tot een optimaal resultaat heeft geleid wordt gestart/vervolgd met 3 kuren neoadjuvante chemotherapie gevolgd door interval debulking chirurgie waarna nogmaals 3 kuren chemotherapie gegeven worden. In dit standpunt gaat het over deze laatste groep patiënten, namelijk de patiënten die in aanmerking komen voor interval debulking.

3.2 **De te beoordelen (nieuwe) interventie**

3.2.1 *Korte beschrijving*

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) is een behandeling waarbij tijdens de debulking operatie de buikholte met verwarmde chemotherapie wordt gespoeld: na voltooiing van de debulking wordt de buikholte eerst gevuld met een verwarmde fysiologische (zout)oplossing. Deze vloeistof wordt continu gecirculeerd en verwarmd met behulp van een pomp en een warmtewisselaar en heeft afhankelijk van het gevolgde protocol een temperatuur van 40 tot 43°C. De chemotherapie wordt vervolgens aan de vloeistof toegevoegd en de buikholte wordt hier 60 tot 90 minuten mee gespoeld. Tot slot wordt aan het einde van de procedure de vloeistof zo goed mogelijk verwijderd met behulp van drains. Wanneer cisplatine wordt gebruikt is er kans op renale toxiciteit. Om dit te voorkomen kan voor, tijdens en na de procedure een natriumthiosulfaat oplossing intraveneus toegediend worden om vrij circulerend cisplatine te inactiveren.^[2]

3.2.2 *Werkingsmechanisme*

De mogelijke werking van HIPEC is gebaseerd op twee componenten. Ten eerste het lokaal (intraperitoneaal) toedienen van een hoge concentratie chemotherapie. Ten tweede het verwarmen van de toegediende chemotherapie tot een temperatuur van 40 tot 43°C. Beide aspecten van HIPEC kunnen bijdragen aan het werkingsmechanisme.

Het intraperitoneaal toedienen van de chemotherapie resulteert in een hoge lokale concentratie waarbij de systemische belasting beperkt blijft (lokale concentraties zijn 20 tot 1000 keer hoger dan de plasmalevels).^[7, 8] De verwachting is dat de hoge peritoneale concentratie de effectiviteit van de chemotherapie verhoogt. In eerdere studies is ervaring opgedaan met het intraperitoneaal toedienen van chemotherapie met behulp van een katheter met een gunstig resultaat op de overleving.^[9, 10] Deze manier van toedienen resulteerde echter in ernstige bijwerkingen met renale toxiciteit en darmproblemen, en ook in katheter gerelateerde problemen. Door de chemotherapie aan het einde van de operatie eenmalig peritoneaal toe te dienen i.p.v. herhaaldelijk met een katheter, zouden

deze problemen grotendeels worden opgelost.

Het verwarmen van de chemotherapie zou leiden tot een hogere penetratie van het chemotherapeutikum in de tumor.^[11] Daarnaast zijn tumoren mogelijk minder goed bestand zijn tegen hogere temperaturen dan gezonde cellen.^[12]

3.2.3

Claim

Op basis van de recent gepubliceerde resultaten van de studie van Van Driel et al. (2018),^[2] heeft de NVOG (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie) het standpunt ingenomen dat HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij vrouwen met een stadium III ovariumcarcinoom tot een langere recidiefvrije periode en overleving leidt zonder toename van bijwerkingen of verslechtering van kwaliteit van leven.ⁱ

3.2.4

Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling behandeling

Interval debulking is de standaardbehandeling bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom bij wie primaire debulking niet mogelijk is vanwege uitgebreidheid van de ziekte of bij wie incomplete primaire debulking heeft plaatsgevonden. HIPEC is een toevoeging aan deze interval debulking.

3.3

Beschrijving in Nederlandse richtlijnen

Er is een Nederlandse richtlijn 'Epitheliaal Ovariumcarcinoom' uit 2012 beschikbaar. Hierin wordt HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom nog niet beschreven. Deze richtlijn wordt momenteel aangepast waarbij er een module over de rol van HIPEC bij het ovarium carcinoom wordt toegevoegd.

ⁱ <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/03/NVOG-standpunt-HIPEC-bij-ovariumcarcinoom-def-14-maart-2018.pdf>

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

4.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel

De centrale vraag formuleren wij als PICO:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie;
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale en belangrijke uitkomsten.

Daarnaast bepalen wij:

- De minimale follow-up periode per uitkomst;
- De klinische relevantiegrens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

4.1.1 PICO

Tabel 1 Patiënt, interventie, controle-interventie

Patiënt	Interventie	Controle-interventie
Patiënten met nieuw gediagnosticeerd stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom ^j bij wie een complete of optimale primaire debulking niet mogelijk is ^k en die drie kuren neoadjuvante chemotherapie ontvangen waarna complete of optimale interval debulking wordt verricht ^l	HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking ^m	Complete of optimale interval debulking

^j Het gaat om patiënten met een stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom, extra-ovarieel/primair peritoneaal carcinoom of tubacarcinoom. Bij stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom (volgens criteria van de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)) zijn er metastasen van de ovaria naar het peritoneum buiten het bekken en/of metastasen naar retroperitoneale lymfeklieren.

^k Vanwege uitgebreidheid van de ziekte of vanwege voorafgaande incomplete primaire debulking. Volgens de beroepsgroep betreft het twee groepen patiënten met een gelijke prognose.

^l Bij complete debulking is er macroscopisch geen zichtbare rest en bij optimale debulking zijn alle restlaesies ≤1 cm.

^m Interval debulking wordt toegepast na 3 kuren neoadjuvante chemotherapie met carboplatine en paclitaxel en gevolgd door nogmaals 3 kuren chemotherapie met carboplatine en paclitaxel.

Tabel 2 Cruciale uitkomsten, follow-up en klinische relevantiegrens

Cruciale uitkomsten	Follow-up	Klinische relevantiegrens
Overleving	3 jaar ⁿ	>5% toename in overleving bij ≥ 3 jaar follow-up ^o
Complicaties ^p		Relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 ^q

Tabel 3 Belangrijke uitkomsten, follow-up en klinische relevantiegrens

Belangrijke uitkomsten	Follow-up	Klinische relevantiegrens
Kwaliteit van leven	3 jaar	Gepubliceerde klinische relevantiegrenzen. Wanneer deze niet beschikbaar zijn worden de GRADE default waarden voor continue uitkomstmaten gebruikt. Dit is een standardized mean difference (SMD) van -0,5 of 0,5.

4.1.2

Passend onderzoeksprofiel

Het passend onderzoeksprofiel geeft een inschatting wat gezien de te beoordelen interventie wenselijke en haalbare onderzoekskarakteristieken zijn. Uit de door ons gehanteerde passend onderzoek vragenlijst komt naar voren dat de optimale studieopzet voor het beoordelen van HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom een randomized controlled trial (RCT) is waarin toevoegen van HIPEC wordt vergeleken met niet toevoegen van HIPEC. Blinding van patiënten en behandelaars is niet mogelijk door niet te verhullen verschillen tussen de interventie en de controle-interventie. Eenzijdige blinding van onderzoekers is wel mogelijk.

4.2

Zoeken en selecteren van de evidence

De zoekstrategie heeft tot doel gepubliceerde studies te vinden die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: de in de PICO gedefinieerde onderdelen, meting van

ⁿ Een follow-up van ten minste 3 jaar is nodig voor de uitkomstmaat 'overleving'.

^o De criteria van de European Society for Medical Oncology (ESMO) Magnitude of Clinical Benefit Scale worden gehanteerd, omdat HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom (na 3 kuren neo-adjuvante chemotherapie) gezien wordt als een in opzet curatieve behandeling.

^p Voor de uitkomstmaat 'complicaties' analyseren we de incidentie van graad 1-5 ongunstige effecten volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Graad 1-2 zijn milde complicaties, graad 3 zijn ernstige complicaties, graad 4 zijn levensbedreigende of invaliderende complicaties en graad 5 zijn complicaties die tot de dood leiden.

^q De GRADE default waarden voor dichotome uitkomstmaten worden gehanteerd.

tenminste één van de in de PICO gedefinieerde uitkomsten en een onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel (in dit geval dus gerandomiseerd onderzoek). Voor de veiligheidsaspecten kunnen eventueel niet gerandomiseerde studies aanvullende informatie geven.

De zoekstrategie is uitgevoerd in juli 2018. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 2.

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies (Bijlage 3).

4.3 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence

De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCTs als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiënten series) starten als lage kwaliteit door ontbreken van randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente, onnauwkeurigheid, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence. Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de Cochrane risk of bias tool gebruikt om het risico op bias te bepalen.^r

Voor observationele studies zonder beperkingen in opzet en uitvoering van de studie kunnen een sterk effect, een dosis-respons relatie en overwegingen over de richting van vertekening van de resultaten leiden tot opwaardering. Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).^s

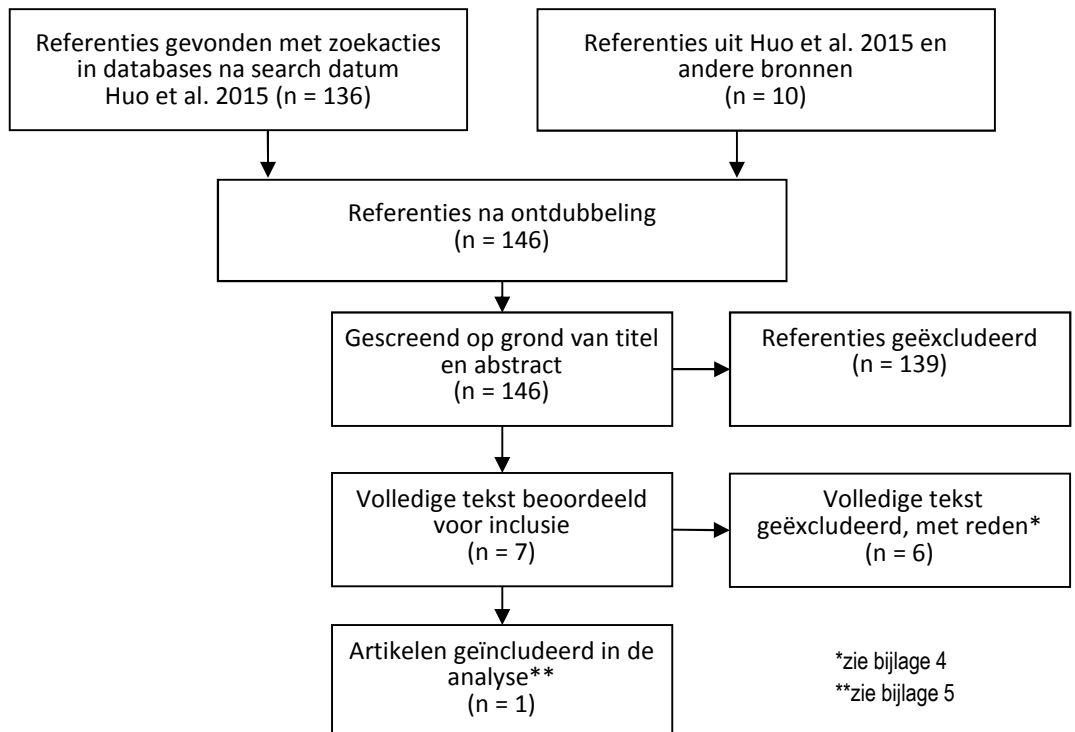
^r Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

^s Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

5.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie resulteerde in 477 referenties. Dit leverde onder andere een systematische review op naar de effectiviteit van HIPEC toegevoegd aan een debulking operatie bij ovariumcarcinoom (Huo et al. 2015).^[13] De zoekstrategie van Huo et al. betrof zowel primaire als interval debulking, en stadium III en IV ovariumcarcinomen. Deze zoekstrategie was breder dan de door ons opgestelde PICO, maar uit de resultaten sectie van het artikel konden de voor dit standpunt relevante artikelen geselecteerd worden. Deze systematische review is daarom gebruikt als startpunt en aangevuld met publicaties die na de search datum van het review zijn verschenen. De systematische review beschrijft 9 studies. Al deze 9 studies vielen na beoordeling op basis van abstract of volledige tekst af, omdat ze niet voldeden aan de door ons opgestelde PICO. Na de search datum van Huo et al. werden nog eens 136 artikelen gepubliceerd over HIPEC bij ovariumcarcinoom. Er werd nog 1 extra artikel van vóór de search datum van de systematische review van Huo et al. toegevoegd die via de literatuurverwijzingen van de volledig beoordeelde artikelen gevonden was. Van deze 137 referenties voldeed er 1 gepubliceerde studie aan de PICO. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer. De studies die zijn uitgesloten na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 4.



5.2 Kenmerken geïncludeerde studie

Bijlage 5 geeft een overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studie van Van Driel et al. 2018.^[2] Het betreft een multicenter RCT, grotendeels uitgevoerd in Nederland, waarin de effectiviteit van HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking werd vergeleken met de effectiviteit van complete of optimale

interval debulking zonder toevoeging van HIPEC. In de studie werden 245 vrouwen met een nieuw gediagnosticeerd stadium III ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of peritoneaal carcinoom geïnccludeerd die 3 kuren neoadjuvante chemotherapie hadden gekregen en bij wie vervolgens complete of optimale interval debulking werd bereikt. Alleen vrouwen met een goede klinische Ausgangssituation (WHO performance status 0-2), een goede nierfunctie en een normaal bloedbeeld konden deelnemen aan de studie. Zij werden tijdens de debulking operatie (aangezien op dat moment pas duidelijk was of complete of optimale debulking bereikt zou kunnen worden) 1:1 gerandomiseerd tussen beide armen. De primaire uitkomstmaat was 'recidievrije overleving' (recurrence free survival, RFS) en secundaire uitkomstmaten waren o.a. 'overleving', 'complicaties' en 'kwaliteit van leven'. Voor de overleving na 3 jaar follow-up zijn alleen aantallen en percentages nog in leven zijnde patiënten per studiearm weergegeven. Het relatieve risico, het absolute effect en de betrouwbaarheidsintervallen rondom deze waarden zijn niet gerapporteerd in het artikel, maar door het Zorginstituut zelf berekend met behulp van het programma Review Manager 5. De mediane follow-up duur was 4,7 jaar. De follow-up voor complicaties was van moment van randomiseren tot 6 weken na afronding van de laatste cyclus chemotherapie.

5.3 Effecten interventie

Hierna volgt een beschrijving van de effectschattingen per uitkomstmaat, alsook van de beoordeling van de kwaliteit van de evidence per uitkomstmaat. Deze zijn alle gebaseerd op één RCT.^[2] Een samenvatting van de resultaten wordt gegeven in het GRADE evidence profiel (zie einde paragraaf). De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6.

Cruciale uitkomstmaten

Overleving

Het toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom heeft waarschijnlijk een groot effect op de overleving: na een follow-up van 3 jaar waren 76/122 (62%) van de patiënten uit de interventiegroep (HIPEC) en 59/123 (48%) van de patiënten uit de controlegroep nog in leven, resulterende in een absoluut verschil van 14% (95% CI 2-27). De vastgestelde klinische relevantiegrens voor de uitkomstmaat 'overleving' is >5% toename in overleving bij ≥3 jaar follow-up. Aangezien het 95% betrouwbaarheidsinterval van het absolute verschil de klinische relevantiegrens doorkruist is er sprake van onnauwkeurigheid, waardoor de kwaliteit van de evidence als redelijk is beoordeeld. Na een mediane follow-up van 4,7 jaar waren 61/122 (50%) van de patiënten uit de interventiegroep overleden en 76/123 (62%) van de controlegroep, resulterend in een absoluut verschil van 12% en een HR van 0,67 (95% CI 0,48-0,94).

Complicaties

Het toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom leidt mogelijk niet tot meer complicaties dan wanneer alleen complete of optimale interval debulking (zonder toevoeging van HIPEC) verricht wordt. Zowel in de interventiegroep (HIPEC) als in de controlegroep had meer dan 95% van de patiënten ten minste één Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) graad 1-5 complicatie.^t Er is geen specifieke data beschikbaar over de incidentie van graad 1-2 ongunstige effecten (milde complicaties). CTCAE graad 3 en 4 complicaties zijn wel apart gerapporteerd: bij 32/118 (27%) van de

^t https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

patiënten uit de interventiegroep en 30/122 (25%) van de patiënten uit de controlegroep was er sprake van 1 of meer graad 3 of 4 complicaties, resulterend in een relatief risico (RR) van 1,10 (95% CI 0,72-1,69]. Eén patiënt uit de controlegroep overleed binnen 30 dagen na de debulking operatie. Hier worden geen verdere details over gerapporteerd.

De vastgestelde klinische relevantiegrenzen (op basis van GRADE default waardes) zijn een RR van 0,75 of 1,25. In dit geval is alleen de GRADE default waarde van 1,25 relevant, omdat het toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking niet tot minder complicaties zal leiden dan wanneer alleen complete of optimale interval debulking plaatsvindt. Het betrouwbaarheidsinterval van het RR doorkruist de klinische relevantiegrens van 1,25. Ook is er risico op bias, omdat behandelaars en patiënten niet geblindeerd waren en de uitkomstmaat 'complicaties' in sommige gevallen een subjectieve uitkomstmaat is. Om deze twee redenen is de kwaliteit van het bewijs als laag beoordeeld.

Het risico op complicaties als gevolg van het toevoegen van HIPEC aan de behandeling kan het best beoordeeld worden aan de hand van vergelijkend onderzoek. Om de resultaten van de gevonden RCT te ondersteunen hebben wij ook niet-vergelijkende observationele studies die aan de PICO voldeden nader bekeken. Er werden twee studies geselecteerd; de kenmerken en resultaten van deze studies staan omschreven in bijlage 7. In beide studies was de procedure van HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom vergelijkbaar met die in de studie van Van Driel et al. 2018.^[2] In de studies van D'Hondt et al. 2016^[14] en Roviello et al. 2010^[15] was er bij respectievelijk 5/19 (26%) en 7/31 (23%) patiënten sprake van één of meer CTCAE graad 3 of 4 complicaties. In beide studies zijn geen patiënten overleden. Deze percentages komen overeen met het gevonden percentage CTCAE graad 3 of 4 complicaties in de studie van Van Driel et al. 2018.^[2]

Belangrijke uitkomstmaat

Kwaliteit van leven

Het is onzeker of het toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking de kwaliteit van leven beïnvloedt. In de publicatie van de RCT wordt gesteld dat de kwaliteit van leven niet significant verschilde tussen beiden groepen, maar er worden geen getallen gerapporteerd. Het is dus niet mogelijk om een inschatting van de nauwkeurigheid van de resultaten te maken. Om deze redenen is de kwaliteit van het bewijs als zeer laag beoordeeld.

De onderzoekers zijn voornemens data over kwaliteit van leven te publiceren. Deze publicatie kan echter nog niet worden meegenomen bij deze beoordeling.

5.4 Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies zijn geraadpleegd. De resultaten hiervan staan in bijlage 3. Geen van de geraadpleegde standpunten van buitenlandse overheidsorganisaties, zorgverzekeraars of richtlijnen maakt specifiek melding van HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom. Er wordt in sommige gevallen wel gerefereerd naar de voorloper van deze behandeling waarbij intraperitoneale chemotherapie niet tijdens de operatie maar via een katheter in de periode na de operatie wordt toegediend. Dit betreft echter een andere behandeling.

Er worden op dit moment 5 studies uitgevoerd naar HIPEC bij ovariumcarcinoom. Bij 2 van deze studies is het onduidelijk of het om primaire of interval debulking gaat en bij 3 studies worden niet alleen ovariumcarcinoom stadium III patiënten geïnccludeerd, maar ook patiënten met andere stadia ovariumcarcinoom. Er is één trial gaande (CHORINE trial) waarin het effect van HIPEC toegevoegd aan interval debulking wordt onderzocht bij stadium III ovariumcarcinoom. In april 2018 was deze trial echter nog in de rekruterende fase^[16], en loopt daarmee aanzienlijk achter op de initiële planning (afronding in juli 2018 zoals aangeven in het trial register). Een recente studie uit België is eerder gestopt, omdat er niet voldoende patiënten gerekruteerd konden worden.^[14]

GRADE evidence profiel

Beoordeling van kwaliteit							Absolute aantallen patiënten en proporties		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie-opzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	HIPEC toegevoegd aan interval debulking	Interval debulking	Relatief (95% CI)	Absoluut. (95% CI)		
Overleving (op t = 3 jaar)												
1	RCT	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	76/122 (62%)	59/123 (48%)	RR 1,30 [#] (1,03 tot 1,63) # op overleving	143 meer per 1.000 (van 20 meer tot 267 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Sterfte (follow up mediaan 4,7 jaar)												
1	RCT	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	61/122 (50%)	76/123 (62%)	HR 0,67 [#] (0,48 tot 0,94) # op sterfte	143 minder per 1.000 (van 23 minder tot 248 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Ernstige complicaties (follow up: moment randomiseren tot 6 weken na afronding laatste chemokuur; betreft CTCAE graad 3 en 4 complicaties)												
1	RCT	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	32/118 (27%) ^e	30/122 (25%)	RR 1,10 (0,72 tot 1,69)	25 meer per 1.000 (van 69 minder tot 170 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven												
1	RCT	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^f	niet gevonden	Kwaliteit van leven verschilde niet significant tussen beide groepen, getallen niet gerapporteerd ^g				⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

RCT: randomized controlled trial; CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk Ratio

Voetnoten

- a. De effectbeoordelaars (behandelaars en patiënten) waren niet geblindeerd. Dit is ook niet mogelijk gezien de aard van de behandeling. 'Overleving' en 'sterfte' zijn objectieve uitkomstmaten en downgraden is hierom niet nodig. Op het moment van operatie waren de behandelaars op de hoogte van de toegewezen behandeling. Uit de resultaten blijkt dat dit geen invloed heeft gehad op de mate van de behaalde debulking. Opnieuw is downgraden niet nodig.
- b. De klinische relevantiegrens voor de uitkomstmaat 'overleving' is een toename van >5% in overleving bij ≥ 3 jaar follow-up. Het 95% betrouwbaarheidsinterval van het absolute effect van 2% tot 27% doorkruist de klinische relevantiegrens. Om deze reden is downgraden met 1 level nodig.
- c. Behandelaars en patiënten waren niet geblindeerd. Dit is ook niet mogelijk gezien de aard van de behandeling. 'Complicaties' en 'kwaliteit van leven' zijn (deels) subjectieve uitkomstmaten. Om deze reden is downgraden met 1 level nodig.
- d. De klinische relevantiegrens voor de uitkomstmaat 'complicaties' is een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist beide klinische relevantiegrenzen, maar in dit geval is alleen de grens van 1,25 van belang aangezien het toevoegen van HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking niet zal leiden tot minder complicaties dan wanneer alleen complete of optimale interval debulking plaatsvindt. Daarom is slechts downgraden met 1 level nodig.
- e. Opvallend was wel dat patiënten uit de interventiegroep die een darmresectie in verband met darmobstructie moesten ondergaan vaker een colo- of ileostoma kregen dan de patiënten uit de controlegroep die een darmresectie moesten ondergaan (21/29 [72%] versus 13/30 [43%], P=0,04). Volgens de onderzoekers en de beroepsgroep heeft dit waarschijnlijk te maken met de voorkeur van de behandelend arts doordat deze kiest voor een stoma in de verwachting dat HIPEC het risico op naadlekkages vergroot.

- f. Er zijn geen getallen gerapporteerd, waardoor het niet mogelijk is om een inschatting te maken van de nauwkeurigheid van de resultaten. Om deze reden is downgraden met 2 levels nodig.
- g. Met significant wordt waarschijnlijk statistisch significant bedoeld.

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten

6.1.1 *Claim en positionering*

Volgens de beroepsgroep zou toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom tot een langere overleving leiden zonder toename van bijwerkingen of verslechtering van kwaliteit van leven. Ovariumcarcinoom is een zeer ernstige aandoening met een hoog sterftecijfer, mede doordat de diagnose vaak pas in een vergevorderd stadium (d.w.z. stadium III of IV) wordt gesteld. De mediane overleving van stadium III ovariumcarcinoom is minder dan 3 jaar bij de standaard behandeling.^[2] De bestaande zorg van patiënten met nieuw gediagnosticeerd stadium III ovariumcarcinoom die vanwege uitgebreidheid van de ziekte niet in aanmerking komen voor primaire debulking of bij patiënten bij wie primaire debulking niet in optimale debulking resulteerde, bestaat uit drie kuren neoadjuvante chemotherapie, gevolgd door interval debulking chirurgie en nogmaals drie kuren chemotherapie. HIPEC kan worden toegevoegd aan de interval debulking operatie bij patiënten bij wie een complete of optimale debulking bereikt is (geen restlaesies of restlaesies ≤ 1 cm). Het betreft dus een extra stap in de behandeling.

6.1.2 *Effectiviteit*

Het is op basis van de gevonden RCT zeer waarschijnlijk dat toevoeging van HIPEC aan complete of optimale interval debulking leidt tot een aanzienlijke overlevingswinst. Het risico op graad 3 en 4 complicaties lijkt hierbij niet toe te nemen en de kwaliteit van leven lijkt niet af te nemen, al is de kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomsten laag en zeer laag, respectievelijk.

Benadrukt moet worden dat in de genoemde RCT alleen vrouwen werden geïnccludeerd met een goede klinische uitgangssituatie (WHO performance status 0-2), een goede nierfunctie en een normaal bloedbeeld. De gevonden resultaten zijn dus van toepassing op deze specifieke groep patiënten.

6.1.3 *Onderbouwing werkingsmechanisme*

Door chemotherapie intraperitoneaal toe te dienen kan een hoge concentratie chemotherapie in de tumorcellen in de buikholte worden bereikt, terwijl de systemische belasting beperkt blijft. In eerdere studies waarbij in de periode na de debulking operatie chemotherapie in meerdere cycli intraperitoneaal toegediend werd via een katheter, werd een significante overlevingswinst gevonden. Deze vorm van behandelen ging echter gepaard met katheter-gerelateerde complicaties en renale en gastro-intestinale toxiciteit, en om deze redenen is het geen standaardbehandeling geworden.^[9, 10] Bij HIPEC wordt er éénmalig chemotherapie tijdens de operatie toegediend waarmee naar verwachting de gunstige effecten van de intra abdominale behandeling behouden blijven, zonder dat er katheter-gerelateerde complicaties optreden.

Daarnaast is het de verwachting dat het verwarmen van de chemotherapie tot hogere temperaturen (40-43°C) resulteert in betere penetratie van het chemotherapeutikum in de tumor. Ook zijn tumorcellen mogelijk minder goed bestand tegen hogere temperaturen dan gezonde cellen.

6.1.4 Overige overwegingen

Te verwachten onderzoek

De gepubliceerde studie van Van Driel et al.^[2] heeft 10 jaar geduurd. De lange duur van de studie én het positieve resultaat doen vermoeden dat het zeer onwaarschijnlijk is dat er binnen afzienbare termijn een nieuwe RCT gestart zal worden. Er is wel één trial gaande (CHORINE trial) waarin het effect van HIPEC toegevoegd aan interval debulking wordt onderzocht (zie bijlage 3).^u In april 2018 was deze trial echter nog in de rekruterende fase, en loopt daarmee aanzienlijk achter op de planning.^[16] Een recente studie uit België is voortijdig gestopt.^[14] We verwachten dan ook dat er komende jaren geen aanvullende informatie over de effectiviteit beschikbaar zal komen.

Kwaliteitsborging door beroepsgroep

De zorg voor patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom vindt in Nederland al gecentraliseerd plaats in een tiental ziekenhuizen verspreid over het land en er zijn volumenormen gedefinieerd.

Bovendien heeft de NVOG toegezegd de gegevens van de patiënten die door middel van HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking behandeld worden, toe te voegen aan de Dutch Gynaecological Oncology Audit (DGOA). Deze registratie richt zich op de behandeling van verschillende typen kwaadaardige gynaecologische tumoren, waaronder het ovariumcarcinoom. Met de registratie van de gegevens van de met HIPEC behandelde patiënten wordt beoogd meer inzicht te krijgen in de praktijk, de effectiviteit in subgroepen van patiënten, en de vervolgbehandelingen die gegeven worden.

6.1.5 Afweging relevante aspecten

De beoordeling wijst erop dat het toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom zeer waarschijnlijk een groot gunstig effect heeft op de overleving, zonder dat dit de kans op ernstige complicaties en de ervaren kwaliteit van leven negatief lijkt te beïnvloeden. Dit geldt voor patiënten met een goede klinische Ausgangssituation (WHO performance status 0-2), een normale nierfunctie en een normaal bloedbeeld.

Op basis hiervan concluderen wij dat het toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking leidt tot meerwaarde voor deze specifieke groep patiënten.

De kwaliteit van de HIPEC behandelingen wordt door de centralisatie van zorg, de afgesproken volumenormen en de toegezegde klinische registratie voldoende geborgd.^v Tevens wordt de richtlijnmodule 'rol HIPEC bij het ovariumcarcinoom' ontwikkeld en hierin komt een uitgebreide toelichting ten aanzien van de eisen die voor de uitvoering van de HIPEC aan centra gesteld zullen worden in een paragraaf 'Organisatie van zorg'.

6.2 Conclusie

Wij concluderen dat HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom met een goede klinische Ausgangssituation (WHO performance

^u <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01628380?term=chorine&rank=1>

^v <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/03/NVOG-standpunt-HIPEC-bij-ovariumcarcinoom-def-14-maart-2018.pdf>

status 0-2), een goede nierfunctie en een normaal bloedbeeld.^w Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie daarom aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij deze indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

^w Hiermee wordt ook gerefereerd naar stadium III tubacarcinoom (eileiderkanker) en extra-ovarieel/primair peritoneaal carcinoom.

7 Beoordelingsproces en standpunt

7.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Nederlandse Vereniging Medische Oncologie/Nederlandse internisten vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Stichting Olijf
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

7.1.1 Voortraject

Wij hebben een concept van de PICO voorgelegd aan de genoemde partijen. Na de scoping is een definitieve PICO vastgesteld, welke wij hebben weergegeven in paragraaf 4.1.1. Na het uitvoeren van het literatuuronderzoek en het beoordelen van de relevante onderzoeksresultaten hebben wij een conceptrapport geschreven dat opnieuw ter consultatie is voorgelegd aan de genoemde partijen.

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

Het conceptstandpunt hebben wij ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. Een reactie daarop hebben wij ontvangen van:

- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Nederlandse internisten vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Stichting Olijf
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

Hierna geven wij de reacties van partijen en ons commentaar daarop weer. In bijlage 8 is de integrale tekst van de ontvangen reactie opgenomen.

Reactie NVMO/NIV, NFK, NVOG en Stichting Olijf

De NVMO/NIV, NFK, NVOG en Stichting Olijf hebben met instemming gereageerd en steunen de conclusies zoals verwoord in het conceptstandpunt.

Reactie ZN

Zilveren Kruis heeft namens ZN de volgende reactie gegeven. Hieronder beschrijven wij puntsgewijs de reactie van ZN alsmede onze reactie daarop.

De conclusie, inhoudende dat HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom conform de stand van wetenschap en praktijk is, komt overeen met de conclusie die eerder door de verzekeraar is ingenomen. ZN mist in het conceptstandpunt echter een heldere onderbouwing van de conclusie dat zorg bij de beschreven indicatie als conform de stand van wetenschap en praktijk wordt geëvalueerd.

De genoemde graad van bewijs die wordt toegekend aan de effectiviteit, namelijk 'redelijk', is op zich niet voldoende om te kunnen spreken van zorg die voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

In paragraaf wordt bij *Overleving* vermeld: "Aangezien het 95%

betrouwbaarheidsinterval van het absolute verschil de klinische relevantiegrens doorkruist is er sprake van onnauwkeurigheid, waardoor de kwaliteit van de evidence als redelijk is beoordeeld." Is dit de reden zijn dat de kwaliteit van het bewijs als 'redelijk' is aangemerkt? Inhoudelijk is de zin echter niet juist. Het betrouwbaarheidsinterval zegt iets over de precisie van de schatting. Het zegt niets over de (klinische) relevantie van de behandeling. Die gestelde norm is gezet op 5% en deze valt binnen het betrouwbaarheidsinterval. Daarmee lijkt deze dan ook wel (klinisch) relevant.

Uit de tabel op pagina 25 komt een GRADE beoordeling 'redelijk' naar voren, daar wordt de studie met 3 uit 4 plussen gescoord. Verder staat in paragraaf 6.1.2 "Het is zeer waarschijnlijk dat toevoeging van HIPEC aan complete of optimale interval debulking leidt tot een aanzienlijke overlevingswinst (NB Kwaliteit van bewijs wordt hier niet genoemd, maar dit klinkt toch als meer dan redelijk). Het risico op graad 3 en 4 complicaties lijkt hierbij niet toe te nemen en de kwaliteit van leven lijkt niet af te nemen, al is de kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomsten laag en zeer laag, respectievelijk." Is de studie niet toch meer te classificeren als 'goed' (hoog bewijs)?

Reactie Zorginstituut op ZN

Het Zorginstituut beoordeelt niet de kwaliteit van een studie in zijn geheel. Aan de hand van de GRADE methode wordt per uitkomstmaat een oordeel over de kwaliteit van de evidence gevormd: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect op die specifieke uitkomstmaat overeenkomt met het werkelijke effect. Voor de beoordeling van de kwaliteit van de evidence m.b.t. het effect van de interventie op de overleving is één RCT beschikbaar. Evidence afkomstig van RCT's start als hoge kwaliteit bewijs, onafhankelijk van het aantal RCT's dat is uitgevoerd. Als er sprake is van bias, of bijvoorbeeld van imprecisie zoals in dit geval, is het vertrouwen in het geschatte effect minder groot. Uit de studie van Van Driel et al. blijkt dat er na 3 jaar naar schatting 14% meer patiënten in leven zijn als HIPEC wordt toegevoegd aan de behandeling. Dit is meer dan 5% waardoor dit effect als klinisch relevant beschouwd wordt. Het 95% betrouwbaarheidsinterval rond dit geschatte effect is 2 tot 27%. Het kan dus zijn dat het effect van het toevoegen van HIPEC op de overleving onder de 5% ligt, en daarmee zijn wij niet volledig zeker dat het effect van het toevoegen van HIPEC een klinisch relevant effect op deze uitkomstmaat geeft. Dat is de reden dat er – om in GRADE termen te spreken – met 1 niveau gedowngrade wordt. De kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomstmaat is daarmee niet 'hoog' maar 'redelijk' (in het Engels 'moderate'). Hoge kwaliteit van bewijs wordt verwoord als 'X verhoogt de kans op overleving', terwijl redelijke kwaliteit van bewijs wordt verwoord als 'X verhoogt waarschijnlijk de kans op overleving'.

Ten slotte is het van belang dat niet het aantal studies en de kwaliteit hiervan, maar de effectschattingen van de verschillende uitkomstmaten en het vertrouwen hierin tezamen met aanvullende argumenten, uiteindelijk leiden tot een oordeel over de stand van de wetenschap en praktijk. Dit betekent dat ook bij bewijs van lage kwaliteit een positief standpunt ingenomen kan worden.

Reactie ZN

ZN vindt het opmerkelijk dat bij de beoordeling van de literatuur uiteindelijk maar één artikel is meegenomen, namelijk de meest recente RCT van Van Driel. ZN erkent dat dit een zeer belangrijk artikel is voor de beoordeling, maar is dit artikel werkelijk het enig bruikbare? Het Zorginstituut geeft in zijn publicatie "Beoordeling

stand van de wetenschap en praktijk^x immers aan dat meer nodig is dan maar één goede RCT om te kunnen spreken van zorg die voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Om die reden is het opvallend dat bijvoorbeeld niet de eerdere RCT van Spiliotis^y is meegenomen. Deze omvat wel tevens patiënten met stadium IV ovariumcarcinoom, maar geeft zeker ook bruikbare informatie over HIPEC bij stadium III. Deze studie wordt ook niet genoemd bij de 'Uitgesloten studies'. Naar de mening van ZN levert deze studie aanvullend bewijs voor het effect van HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom.

Reactie Zorginstituut op ZN

Het Zorginstituut beoordeelt een interventie-indicatie combinatie. Wij zijn gevraagd duidelijkheid te geven over de vraag of het toevoegen van HIPEC aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Om deze vraag te kunnen beantwoorden hebben wij in verschillende databases gezocht naar artikelen die het effect van deze behandeling bij deze specifieke patiëntengroep beschrijven. Omdat het effect van het toevoegen van HIPEC anders is in patiënten met een uitgebreid gemetastaseerd ovariumcarcinoom (stadium IV) en patiënten met een recidief ovariumcarcinoom – deze patiënten hebben immers een slechtere uitgangssituatie en daarmee een slechtere prognose – geven deze studies ons niet het antwoord op de vraag hoe groot het effect van HIPEC is op de overleving van patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom. Uiteraard hebben wij per studie gekeken of uit de gepresenteerde resultaten de voor ons relevante gegevens te extraheren waren, maar dat bleek voor de geselecteerde studies niet mogelijk. Zo ook niet voor de studie van Spiliotis et al. Uiteindelijk bleef er maar één RCT over, namelijk de studie van Van Driel et al.

Reactie ZN

In de paragrafen 6.1.4 en 6.1.5. worden verschillende aspecten genoemd. Het is ZN niet duidelijk of dit nu factoren zijn die voor het Zorginstituut een rol hebben gespeeld bij het afwegingsproces of deze behandeling voor deze indicatie conform de stand van wetenschap en praktijk is of niet.

Het is mogelijk dat het, zoals het Zorginstituut aangeeft, zeer onwaarschijnlijk is dat op korte termijn een nieuwe (publicatie van een) RCT zal komen naar HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom. Maar naar de mening van Zilveren Kruis is meer onderzoek voor deze beperkte indicatie ook niet nodig, want er is reeds meer wetenschappelijke literatuur beschikbaar die meegewogen kan worden. Het is goed dat centralisatie van de zorg en ontwikkeling van een richtlijn module 'rol HIPEC bij het ovariumcarcinoom', met daarin een uitgebreide toelichting t.a.v. de eisen voor deze centra, van belang wordt geacht en ook mogelijk is. Dit geldt ook voor de verzameling van nieuwe patiëntgegevens kunnen worden verzameld. Echter, dit is niet iets wat zorgverzekeraars goed kunnen handhaven noch kan het een rol spelen bij de afweging of bepaalde zorg conform de stand van wetenschap en praktijk is.

Reactie Zorginstituut op ZN

Zorgverzekeraars kunnen ervoor kiezen bepaalde zorg alleen in specifieke ziekenhuizen in te kopen. Omdat de zorg voor patiënten met een ovariumcarcinoom

^x Zorginstituut Nederland, Diemen 15 januari 2015, DM5 volgnummer 2014116583

^y Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1570-5

al jarenlang gecentraliseerd plaatsvindt, gebeurt dit voor deze zorg al en verwachten we hier geen problemen mee in de toekomst. Het conceptstandpunt wordt gevormd op basis van de evidence en aanvullende argumenten. Als pakketbeheerder maakt het Zorginstituut daarnaast een inschatting over de toekomstige gepaste toepassing in de praktijk van deze interventie. De genoemde afspraken van de beroepsgroep zijn van belang voor het vertrouwen hierin. Bovendien wordt door de genoemde dataregistratie evaluatie van zinnig gebruik van deze zorg mogelijk.

De volledige reacties van partijen treft u aan in bijlage 8

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 – dat HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom met een goede klinische uitgangssituatie (WHO performance status 0-2), een goede nierfunctie en een normaal bloedbeeld, voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat de interventie bij de betreffende indicatie daarmee behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

8 Consequenties voor de praktijk

8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via het DBC-systeem. De daarvoor benodigde zorgactiviteit is reeds aanwezig.

In principe kan voor het declareren van deze zorg de volgende code met oranje aanspraakcode gebruikt worden:

039958	2601	Hyperthermische intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) in combinatie met cytoreductie (voor HIPEC in combinatie met cytoreductie i.h.k.v. HIPECmaag-studie zie 032701).
--------	------	---

Een oranje kleuring betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is. Voor indicatievoorwaarden verwijzen we naar dit standpunt.

Ten tijde van het opstellen van dit standpunt heeft de beroepsgroep bij ons aangegeven dat het zorgproduct niet kostendekkend is voor de debulkingsoperatie in combinatie met HIPEC. Het is volgens de beroepsgroep wenselijk dat er een aparte DBC komt voor een debulking met HIPEC voor patiënten met een ovariumcarcinoom die een intervaldebulking met HIPEC ondergaan. De zorgproductcode hiervan is: 020108138, in combinatie met de declaratiecodes: 15B963/17B963.

De verantwoordelijkheid voor een aanvraag voor een aparte DBC inclusief zorgproductcode, ligt bij de beroepsgroep.

8.2 Zorgverzekeraars

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken.

We adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg.

Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen.

De behandeling kan worden gerekend tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Deze prestatie is in de modelovereenkomsten veelal open omschreven (zorg zoals de beroepsgroep pleegt te bieden en die tevens voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk). Een aanpassing van de modelovereenkomsten is in dat geval niet noodzakelijk. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling.

Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van de zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

8.3 Financiële paragraaf

Voor de berekening van de kosten gaan wij er vanuit dat er jaarlijks bij 1.400 nieuwe patiënten in Nederland de diagnose ovariumcarcinoom wordt vastgesteld. Van deze groep patiënten heeft ongeveer 50% stadium III. Van die 700 patiënten komen er rond de 300 per jaar in aanmerking voor een HIPEC behandeling toegevoegd aan interval debulking^z. Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van het verschil in kosten tussen een interval debulking en HIPEC en een standaard interval debulking^{aa}.

De kosten voor de behandeling met een interval debulking en HIPEC worden ingeschat op circa € 35.500. De kosten voor een interval debulking worden ingeschat op circa € 20.000^{bb}. De totale kosten voor HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom komen hiermee naar schatting uit op € 4.650.000 (300 patiënten x € 15.500 (€ 35.500 - € 20.000) per jaar. In deze kosten zijn eventuele complicaties en de indirecte kosten niet meegenomen.

Uitbreiding van het basispakket met HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom kost naar schatting maximaal € 4,7 miljoen per jaar.

8.4 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal de toepassing van HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom in principe niet zelf evalueren en monitoren. Vanaf 2019 wordt de behandeling geregistreerd (Dutch Gynaecological Oncology Audit) zodat de beroepsgroep zelf de implementatie van deze behandeling kan monitoren.

8.5 Ingangsdatum standpunt

Dit standpunt gaat in per 18 januari 2018.

Bij de vaststelling van de ingangsdatum gaat het er om dat wordt vastgesteld op welk moment de gegevens die bepalend, doorslaggevend zijn voor de conclusie dat de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', door publicatie openbaar zijn geworden. In dit geval is de studie waarin de doorslaggevende resultaten zijn beschreven, gepubliceerd op 18 januari 2018 en om die reden houden wij die datum aan als ingangsdatum voor het standpunt.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Sjaak Wijma

^z Volgens schatting van de NVOG (schriftelijke mededeling NVOG, per email van 28 mei 2018).

^{aa} In beide behandelingen hebben wij de kosten van de zes chemotherapie kuren buiten beschouwing gelaten.

^{bb} Volgens schatting van de NVOG (schriftelijke mededeling NVOG, per email van 28 mei 2018).

Referenties

1. NVOG Richtlijn Epitheliaal Ovariumcarcinoom. In september 2018 geraadpleegd via de FMS Richtlijndatabase.
2. van Driel WJ, Koole SN and Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1363-4.
3. Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.
4. Karnezis AN, Cho KR, Gilks CB, et al. The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevention strategies. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 65-74.
5. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995; 76: 284-90.
6. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-53.
7. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; 97: 845-51.
8. Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1485-91.
9. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
10. Jaaback K, Johnson N and Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: Cd005340.
11. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998; 34: 148-54.
12. van den Tempel N, Horsman MR and Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. *Int J Hyperthermia* 2016; 32: 446-54.
13. Huo YR, Richards A, Liauw W, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1578-89.
14. D'Hondt V, Goffin F, Roca L, et al. Interval Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in First-Line Treatment for Advanced Ovarian Carcinoma: A Feasibility Study. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 912-7.
15. Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102: 663-70.
16. Ceresoli M, Frigerio L and Ansaloni L. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1363.
17. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 3-15.
18. Ceresoli M, Verrengia A, Montori G, et al. Effect of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on relapse pattern in primary epithelial ovarian cancer: a propensity score based case-control study. *J Gynecol Oncol* 2018; 29: e53.

19. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced stage ovarian carcinoma: a 3 year experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80: 405-10.
20. Cascales-Campos PA, Gil J, Gil E, et al. Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2383-9.
21. Warschkow R, Tarantino I, Lange J, et al. Does hyperthermic intraoperative chemotherapy lead to improved outcomes in patients with ovarian cancer? A single center cohort study in 111 consecutive patients. *Patient Saf Surg* 2012; 6: 12.
22. Gori J, Castano R, Toziano M, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 233-9.

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) – is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:

a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden.

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6.

Bijlage 2 - Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

De zoekstrategie is uitgevoerd in de Medline (PubMed) database op 6 juli 2018. Er zijn 2 searches uitgevoerd met de volgende zoektermen. Search 1 naar geïndexeerde artikelen: (((Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) OR HIPEC) OR hyperthermia, induced[MeSH Terms]) AND ovarian neoplasms[MeSH Terms]. Dit resulteerde in 435 referenties. Search 2 naar niet geïndexeerde artikelen: ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC) AND (ovar*[tiab] AND (carcin*[tiab] OR neopl*[tiab])) NOT medline[sb]. Dit resulteerde in 42 artikelen.

Eén van de gevonden artikelen was een systematische review (Huo et al. 2015) met een voor dit standpunt relevante uitgebreide literatuur search (search termen ['Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR 'HIPEC' OR 'intraperitoneal'] AND ['ovarian' OR 'ovary']). De search van Huo et al. 2015 resulteerde in 9 publicaties van vergelijkende onderzoeken. Er werden 136 artikelen gepubliceerd na de search datum van Huo et al. 2015. Uit deze in totaal 145 artikelen werden relevante artikelen geselecteerd.

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusiecriteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van de literatuur:

- systematische reviews of meta-analyses die voldoen aan de opgestelde PICO in paragraaf 4.1.1;
- vergelijkende studies die voldoen aan de opgestelde PICO in paragraaf 4.1.1;

Criteria die voor exclusie van studies zijn gebruikt zijn:

- andere taal dan Nederlands of Engels;
- niet-systematische reviews, indien op basis van het abstract geen relevante aanvullende gegevens worden verwacht.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten over HIPEC toegevoegd aan interval debulking van stadium III ovarium carcinoom: NICE, KCE, IQWiQ, HAS, NIH, FDA, NHS, AETNA en CIGNA.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen over HIPEC toegevoegd aan interval debulking van stadium III ovarium carcinoom: FMS, NICE, GIN, NGC, AWMF, Oncoline, NCCN en SIGN.

In het trialregister is met de volgende zoektermen gezocht naar lopende klinische trials: 'HIPEC' en 'ovarian cancer'.

Bijlage 3 – Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Overzicht buitenlandse richtlijnen

Organisatie	Omschrijving	Aanbeveling/ Standpunt	Datum
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ovarian cancer: recognition and initial management. Clinical guideline [CG122] ^{cc}	HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom niet in richtlijn opgenomen	April 2011
Healthcare Improvement Scotland	SIGN 135 – Management of epithelial ovarian cancer ^{dd}	HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom niet in richtlijn opgenomen	Juni 2018
Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline ^{17]}	HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom niet in richtlijn opgenomen	Oktober 2016
Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)	Ovarian cancer: Diagnosis, treatment and follow-up ^{ee}	HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom niet in richtlijn opgenomen	2016
Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe en AWMF	S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren ^{ff}	HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom niet in richtlijn opgenomen	November 2017

^{cc} <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG122>

^{dd} https://www.sign.ac.uk/assets/sign135_2018.pdf

^{ee} https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_268_Ovarian_cancer.pdf

^{ff} https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf

Lopende vergelijkende klinische studies

Trial nummer	Land	Design en looptijd	Populatie	Interventie en controle	Eindpunten	Opmerkingen
NCT03448354	Zuid-Korea	Multicenter prospectieve cohort studie, niet gerandomiseerd Oktober 2017-juli 2022	Patiënten met 'advanced-stage' ovariumcarcinoom die met neoadjuvante chemotherapie behandeld zijn	<i>Interventie</i> HIPEC met 175 mg/m ² paclitaxel toegevoegd aan interval debulking <i>Controle</i> Interval debulking	<i>Primair</i> Progressievrije overleving <i>Secundair</i> Overleving, complicaties	Onduidelijk om welk FIGO stadium ovariumcarcinoom het gaat en of stadium III apart geanalyseerd zal worden
NCT02681432	Spanje	RCT Januari 2012-september 2019	Patiënten met epitheliaal stadium II, III en IV ovariumcarcinoom of een recidief ovariumcarcinoom	<i>Interventie</i> HIPEC met 175 mg/m ² paclitaxel <i>Controle</i> Geen HIPEC	<i>Primair</i> Overleving	Onduidelijk of het om primaire of interval debulking gaat Onduidelijk of stadium III ovariumcarcinoom apart geanalyseerd zal worden
NCT01628380	Italië en Duitsland	RCT (CHORINE trial) Juni 2012-juli 2018	Patiënten met stadium IIIC epitheliaal ovariumcarcinoom of tubacarcinoom met een complete respons op 3 cycli neoadjuvante chemotherapie	<i>Interventie</i> HIPEC met 100 mg/m ² cisplatine en 175 mg/m ² paclitaxel toegevoegd aan interval debulking	<i>Primair</i> Ziektevrije overleving <i>Secundair</i> Overleving, complicaties	Uit een publicatie van april 2018 blijkt dat studie nog steeds in de rekruterende fase zit en dat de studie dus niet volgens de oorspronkelijke planning in juli 2018 afgerond zal zijn ^[16] In totaal worden er 94 patiënten in de trial geïnccludeerd

				<i>Controle</i> Interval debulking		
NCT03275194	Mexico	RCT September 2017- december 2025	Patiënten met ovariumcarcinoom stadium IIIC of IVA die neoadjuvante chemotherapie met carboplatine en paclitaxel hebben gekregen en hier ten minste een gedeeltelijk response op hadden	<i>Interventie</i> HIPEC toegevoegd aan interval debulking <i>Controle</i> Interval debulking	<i>Primair</i> Mortaliteit, kwaliteit van leven, complicaties <i>Secundair</i> Overleving	Onduidelijk of stadium III ovariumcarcinoom apart geanalyseerd zal worden
NCT02328716	Spanje	RCT Februari 2012- december 2018	Patiënten met peritonitis carcinomatosis waaraan een epitheliaal ovariumcarcinoom stadium III of IV, tubacarcinoom of een primair peritoneaal carcinoom ten grondslag ligt Patiënten met een recidief die een ziektevrij interval van minimaal 6 maanden hadden	<i>Interventie</i> HIPEC met 75 mg/m ² cisplatine <i>Controle</i> Geen HIPEC	<i>Primair</i> Ziektevrije overleving <i>Secundair</i> Overleving, kwaliteit van leven	Onduidelijk of het om primaire of interval debulking gaat Onduidelijk of nieuw gediagnosticeerd stadium III ovariumcarcinoom apart geanalyseerd zal worden

Bijlage 4 – Uitgesloten studies

	Artikel	Reden voor exclusie
1	Ceresoli et al. 2018 ^[18]	Patiëntenpopulatie en een gedeelte van de uitgevoerde interventies komen niet overeen met de PICO
2	Mendivil et al. 2017 ^[19]	Interventie komt niet overeen met de PICO
3	Huo et al. 2015 ^[13]	Een gedeelte van de patiëntenpopulatie en een gedeelte van de uitgevoerde interventies komen niet overeen met de PICO
4	Cascales-Campos et al. 2014 ^[20]	Uitkomstmaten komen niet overeen met de PICO en een gedeelte van de patiëntenpopulatie komt niet overeen met de PICO
5	Warschkow et al. 2012 ^[21]	Een gedeelte van de patiëntenpopulatie en een gedeelte van de uitgevoerde interventies komen niet overeen met de PICO
6	Gori et al. 2005 ^[22]	Interventie komt niet overeen met de PICO

Bijlage 5 – Kenmerken geïncludeerde studie

Publicatie en type onderzoek	Patiënten	Interventie (n) Controle (n)	Follow-up en eindpunten	Cruciale uitkomst: Overleving	Cruciale uitkomst: Complicaties	Belangrijke uitkomst: Kwaliteit van leven
Van Driel et al., 2018^[2] Multicenter, open-label RCT, waaraan 7 centra uit Nederland en 1 centrum België meededen	Vrouwen ⁹⁹ met een nieuw gediagnosticeerd stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of peritoneaal carcinoom bij wie vanwege uitgebreide ziekte of vanwege incomplete primaire debulking gestart/vervolgd werd met 3 kuren neo-adjuvante chemotherapie en bij wie complete of optimale interval debulking wordt verricht ^{hh}	Interventie: Interval debulking met HIPEC (n=122) ⁱⁱ Controle: Interval debulking zonder HIPEC (n=123) Tijdens de operatie vond, wanneer complete of optimale debulking mogelijk werd geacht, randomisatie tussen de interventie- en de controlegroep plaats	Follow-up: Tot 5 jaar na laatste cyclus chemotherapie (mediaan 4,7 jaar) Eindpunten: <u>Primair</u> Recidievrije overleving (RFS) <u>Secundair</u> Overleving, complicaties, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven	Na 4,7 jaar follow-up waren 61/122 (50%) van de patiënten uit de interventiegroep (HIPEC) en 47/123 (38%) van de patiënten uit de controlegroep nog in leven (HR voor overlijden [interventie vs. controle] = 0,67; 95% CI 0,48-0,94; P=0,02) 3-jaars overleving: interventiegroep 62% (95% CI 54-72) en controlegroep 48% (95% CI 39-58)	Complicaties alle gradaties In beide groepen had meer dan 95% ≥1 complicatie (alle gradaties) tussen het moment van randomiseren tot 6 weken na afronding van de laatste cyclus van chemokuren Graad 3-4 complicaties (o.a. buikpijn, infectie, darmobstructie) werden door 32/122 (27%) patiënten in de interventiegroep en 30/123 (25%) patiënten in de controlegroep (P=0,76) gerapporteerd.	Geen significant verschil tussen interventie- en controlegroep 'over de tijd' (er worden geen getallen gerapporteerd)

⁹⁹ Inclusiecriteria waren een goede klinischegangssituatie (WHO performance status 0-2), een goede nierfunctie en een normaal bloedbeeld.

^{hh} Bij complete debulking zijn er geen zichtbare restlaesies en bij optimale debulking zijn alle restlaesies ≤1 cm.

ⁱⁱ Voor HIPEC werd een dosis van 100 mg per m² cisplatine gebruikt bij een temperatuur van 40°C, bij de start van de perfusie werd natriumthiosulfaat toegediend om renale toxiciteit te voorkomen.

				Mediane OS: interventiegroep 45,7 maanden en controlegroep 33,9 maanden	1 patiënt in de controlegroep overleed binnen 30 dagen na de operatie. Van de patiënten bij wie een darmresectie plaatsvond, kregen meer patiënten in de interventiegroep dan in de controlegroep een ileo- of colostoma (21/29 [72%] vs 13/30 [43%], P=0,04)	
--	--	--	--	--	--	--

Bijlage 6 – Beoordeling risico op bias

De Cochrane risk of bias tool is gebruikt om het risico op bias te bepalen.^{jj} Mogelijke antwoorden zijn hoog risico op bias, laag risico op bias of onduidelijk.

Van Driel et al. 2018^[2]		
<i>Bias</i>	<i>Oordeel risico op bias</i>	<i>Toelichting</i>
Random sequence generation (selection bias)	Laag	Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen de interventie- en controlegroep
Allocation concealment (selection bias)	Onduidelijk voor alle uitkomstmaten	Procedure niet beschreven
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Laag 'overleving' Hoog voor 'complicaties' en 'kwaliteit van leven'	De patiënten en behandelaars waren op de hoogte van de gegeven behandeling. 'Overleving' is een harde uitkomstmaat en daarom is het niet waarschijnlijk dat het gebrek aan blinding effect heeft op de resultaten en is het risico op bias laag. De uitkomstmaten 'complicaties' en 'kwaliteit van leven' zijn (deels) subjectieve uitkomstmaten en daarom kan het gebrek aan blinding wel effect hebben op de resultaten. Daarom is hier het risico op bias hoog.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Laag voor 'overleving' Hoog voor 'complicaties' en	De effectbeoordelaars waren niet geblindeerd (niet beschreven). 'Overleving' is een harde uitkomstmaat en daarom is het niet waarschijnlijk dat het gebrek aan blinding effect heeft op de resultaten en is het risico op bias laag. De uitkomstmaten 'complicaties' en 'kwaliteit van leven' zijn (deels) subjectieve uitkomstmaten en daarom kan het gebrek aan blinding wel effect hebben op de resultaten. Daarom is hier de risk of bias hoog.

^{jj} Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

	'kwaliteit van leven'	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Laag voor 'overleving' en 'complicaties' Onduidelijk voor 'kwaliteit van leven'	Er is geen sprake van selectieve uitval in één van de studie-armen. Voor de uitkomstmaat 'overleving' is een intention-to-treat (ITT) analyse gedaan en daarom is het risico op bias voor deze uitkomstmaat laag. Voor de uitkomstmaat 'complicaties' is een per protocol analyse gedaan. Dit lijkt in dit geval terecht omdat het in de analyse meenemen van de patiënten (n=4) die geloot hebben voor de interventiegroep, maar de interventie niet hebben ontvangen, zou kunnen leiden tot een onderschatting van het risico op complicaties als gevolg van de interventie. Het risico op bias is voor de uitkomstmaat 'complicaties' daarom laag. Voor de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' wordt geen informatie gegeven en daarom is het risico op bias onduidelijk.
Selective reporting (reporting bias)	Laag	De primaire uitkomstmaat in het studie protocol is progressievrije overleving. In de publicatie wordt als primaire uitkomstmaat recidievrije overleving gehanteerd. De uitkomstmaten zijn verschillend, maar de onderzoeksgroep hanteert voor beide uitkomstmaten nagenoeg dezelfde definitie. De primaire uitkomstmaat is volledig gerapporteerd. Daarom is er een laag risico op bias.
Other bias	Laag	Geen andere risico's op bias gevonden

Bijlage 7 – Complicaties in niet-vergelijkende studies

Publicatie en type onderzoek	Patiënten	Interventie (n)	Uitkomst Complicaties
D'Hondt et al. 2016^[14] Observationeel prospectief fase-II onderzoek uit België	Vrouwen met een nieuw gediagnosticeerd stadium III ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of peritoneaal carcinoom	Interval debulking met HIPEC (n=16) ^{kk} Interval debulking zonder HIPEC (n=3); bij deze patiënten is tijdens de operatie afgezien van HIPEC. Bij 2 patiënten traden er tijdens de operatie ernstige complicaties op en bij 1 patiënt kon geen optimale debulking bereikt worden.	Complicaties bij alle 19 patiënten werden gezamenlijk geanalyseerd. Hiervan hadden 3 patiënten interval debulking zonder HIPEC ondergaan Complicaties graad 3 of 4 5/19 patiënten (26%) hadden graad 3 of 4 complicaties. Bij 4 patiënten werden deze volledig opgelost, 1 patiënt bleef chronisch nierfalen houden Er zijn geen patiënten overleden
Roviello et al. 2010^[15] Observationeel, retrospectief onderzoek uit Italië	Vrouwen met een nieuw gediagnosticeerd of recidief stadium III ovariumcarcinoom	Interval debulking met HIPEC (n=31) ^{ll} Primaire debulking met HIPEC (n=14) Recidief tumor (n=8)	Complicaties zijn per groep geanalyseerd Complicaties graad 3 of 4 -7/31 (23%) van de patiënten in de interval debulking met HIPEC groep hadden graad 3 of 4 complicaties -4/14 (29%) van de patiënten die primaire debulking met HIPEC hadden ondergaan hadden complicaties van graad 3 of 4 -1/8 (13%) van de patiënten die HIPEC bij debulking van een recidief ovariumcarcinoom ondergingen hadden graad 3 of 4 complicaties Er zijn geen patiënten overleden

^{kk} HIPEC werd toegepast met een dosis van 50 mg per m² cisplatine en bij een temperatuur van 42 tot 43°C. Er werd geen natriumthiosulfaat bij de start van perfusie toegediend om renale toxiciteit te voorkomen.

^{ll} HIPEC werd toegepast met een dosis van 25 mg per m² mitomycine C en 100 mg per m² cisplatine en bij een temperatuur van 41 tot 43°C.

Bijlage 8 – Reacties van partijen op conceptstandpunt



Zorginstituut Nederland
t.a.v. Mr. B. Blekkenhorst

Postbus 8352
3502 RD Utrecht
Janszoonboich 2^e etage
Goornstadvartier 368
3511 QZ Utrecht
T 088 603 87 77
secretariaat@nfk.nl
nfk.nl

KvK: Utrecht 40937545
IBAN: NL38150600500004
BIC: INGBNL2A

datum: 4 november 2018
kenmerk: 2018-110-PE-920
onderwerp: concept standpunt Hipec behandeling

Geachte Mevrouw Blekkenhorst,

Stichting Olijf en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties hebben met vreugde kennis genomen van het positieve concept advies voor Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom.

Voor patiënten met stadium III is het fijn dat deze behandeling nu ook in Nederland ter beschikking komt. Uiteraard onderschrijven we dat de behandeling alleen in de daartoe aangewezen centra ter beschikking komt en we zullen onze patiënten stimuleren ook aan de verzameling van gegevens in het register bij te dragen.

Kunt u ons informeren per wanneer de behandeling deel gaat uitmaken van het verzekerde pakket en hoe partijen in het veld (beroepsgroep, ziekenhuizen en zorgverzekeraars) hiervan op de hoogte worden gesteld??

U kunt in deze contact opnemen met Arlette van der Kolk, Stichting Olijf (06-11485569, arkolk@xs4all.nl) of met Pauline Evers, NFK (088-0029777, p.evers@nfk.nl).

In afwachting van een reactie op dit schrijven, met vriendelijke groet,

Drs. A.J. Broenland
Directeur / Bestuurder
Voorzitter
Ned. Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties

A.J. van der Kolk
Bestuurslid kwaliteit en belangenbehartiging
Stichting Olijf

Nederlandse
Federatie van
Kankerpatiënten
organisaties

Van: Verstegen, Marjolijn <verstegen@internisten.nl>
Verzonden: vrijdag 16 november 2018 15:01
Aan: Blekkenhorst, mw. B.
CC: 'Alphen, Robbert van'
Onderwerp: FW: Consultatie Standpunt HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij ovariumcarcinoom

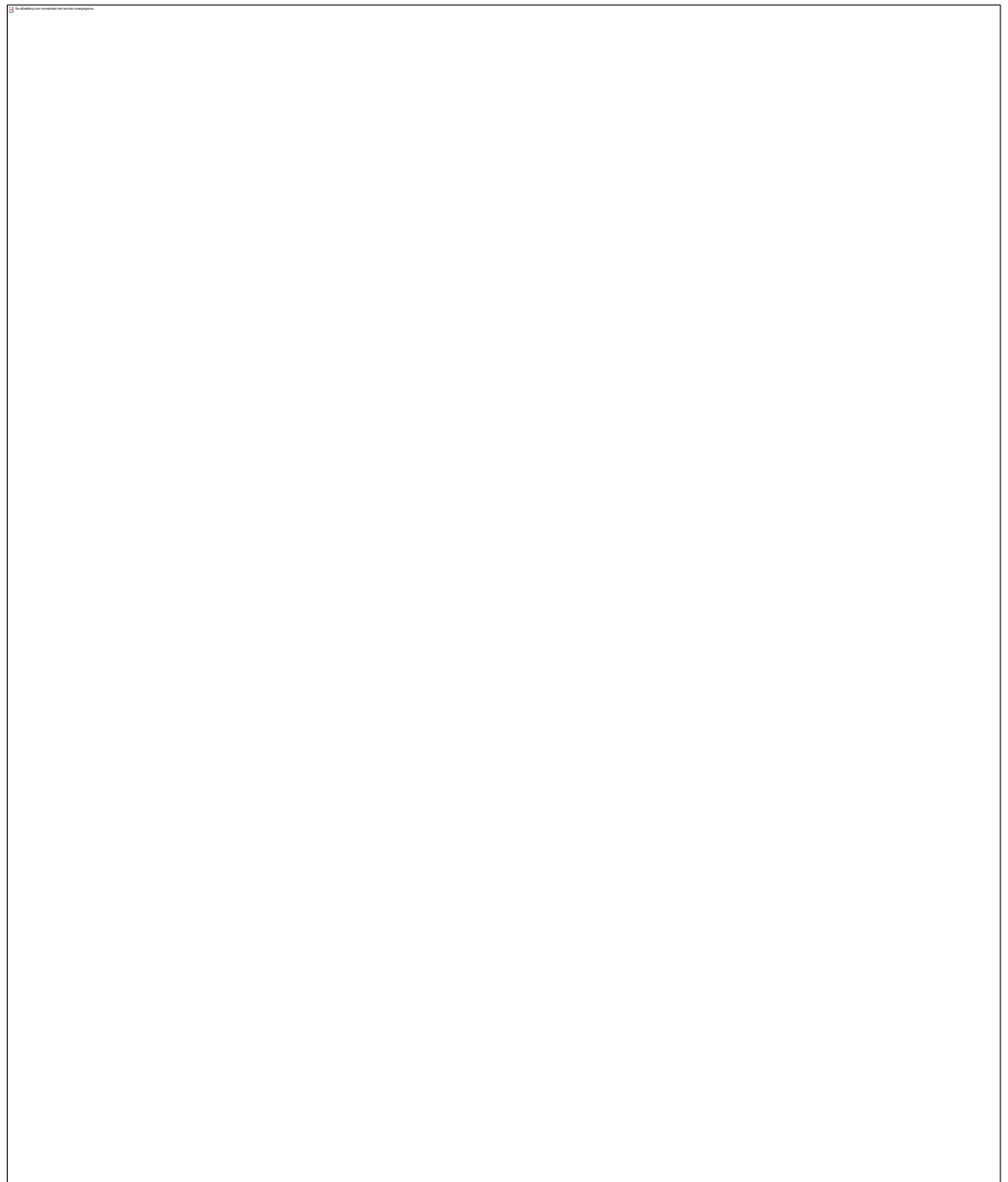
Geachte mevrouw Blekkenhorst,

De NIV/NVMO geven hierbij aan akkoord te gaan met het voorgenomen standpunt dat HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Hopende u voldoende te hebben geïnformeerd.

Vriendelijke groet,

*mr. M.I.W. (Marjolijn) Verstegen, beleidsadviseur
Nederlandse Internisten Vereniging
Postbus 20066, 3502 LB Utrecht
Tel.: 030 – 2823276
(maandag, dinsdag, donderdagochtend en vrijdag)
www.internisten.nl - [disclaimer](#)*



Van: Heuvel, H (Hendrina) <hendrina.heuvel@zilverenkruis.nl>
 Verzonden: dinsdag 6 november 2018 16:11
 Aan: Blekkenhorst, mw. B.; Derksen, mw. J.; Biegstraaten, mw. M.
 CC: Henk Willem Otten; G.Mellema@zn.nl; Limbeek van, J (Jacques); Geels, RMA (Rimke)
 Onderwerp: Consultatie Standpunt HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij ovariumcarcinoom

Beste allen,

Op de valreep reactie vanuit Zilveren Kruis op het concept-standpunt "HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom" van het ZiNI.

De conclusie, dus dat HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom SW&P is, komt overeen met de conclusie die we eerder binnen ZK hebben getrokken.

Wel missen we in dit stuk een heldere onderbouwing van de conclusie dat deze indicatie als SW&P wordt geduid.

- De genoemde graad van bewijs die wordt toegekend aan de effectiviteit, namelijk 'redelijk', is zich niet voldoende om te kunnen spreken van SW&P.
 Bij 5.3 bij Overleving staat: "Aangezien het 95% betrouwbaarheidsinterval van het absolute verschil de klinische relevantiegrens doorkruist is er sprake van onnauwkeurigheid, waardoor de kwaliteit van de evidence als redelijk is beoordeeld." Dus dit zou de reden zijn dat de kwaliteit van bewijs als 'redelijk' is aangemerkt? Inhoudelijk is de zin echter niet juist. Het betrouwbaarheidsinterval zegt iets over de precisie van de schatting. Het zegt niets over de (klinische) relevantie van de behandeling. Die gestelde norm is gezet op 5% en deze valt binnen het betrouwbaarheidsinterval. Daarmee lijkt deze dan ook wel (klinisch) relevant.
 Uit de tabel op pagina 25 komt een GRADE 'redelijk' naar voren, daar wordt de studie met 3 uit 4 plussen gescoord. Verder staat er bij 6.1.2 "Het is zeer waarschijnlijk dat toevoeging van HIPEC aan complete of optimale interval debulking leidt tot een aanzienlijke overlevingswinst. (Kwaliteit van bewijs hier niet genoemd, maar dit klinkt toch als meer dan redelijk.) Het risico op graad 3 en 4 complicaties lijkt hierbij niet toe te nemen en de kwaliteit van leven lijkt niet af te nemen, al is de kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomsten laag en zeer laag, respectievelijk." Is de studie niet toch meer te classificeren als 'goed' (hoog bewijs)?
- We vinden het opmerkelijk dat bij de beoordeling van de literatuur uiteindelijk maar één artikel is meegenomen, namelijk de meest recente RCT van Van Driel. Zeker een zeer belangrijk artikel in deze, maar o.i. niet het enig bruikbare. Bovendien is er volgens het ZiNI stuk "Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk" meer nodig dan maar één goede RCT om te kunnen spreken van SW&P. Daarom opvallend dat bijv. niet de eerdere RCT van Spiliotis (Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. Ann Surg Oncol 2015; 22: 1570-5) is meegenomen. Deze omvat wel tevens patiënten met stadium IV ovariumcarcinoom, maar geeft zeker ook bruikbare informatie over HIPEC bij stadium III. Deze studie wordt ook niet genoemd bij de 'Uitgesloten studies'. O.i. is dit een studie die aanvullend bewijs levert voor het effect van HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom.
- Dan worden verschillende aspecten genoemd in 6.1.4 en 6.1.5. Het is ons niet duidelijk of dit nu factoren zijn die voor het ZiNI een rol hebben gespeeld bij het afwegingsproces of deze behandeling voor deze indicatie SW&P (of verzekerde zorg) is of niet.
 Dat het zeer onwaarschijnlijk is dat er op korte termijn een nieuwe (publicatie van een) RCT zal komen naar HIPEC toegevoegd aan complete of optimale interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom, dat is goed mogelijk. Maar o.i. is meer onderzoek voor deze beperkte indicatie ook niet nodig, want er is reeds meer wetenschappelijke literatuur beschikbaar die meegewogen kan worden. Dat centralisatie van de zorg en ontwikkeling van een richtlijn module 'rol HIPEC bij het ovariumcarcinoom', met daarin een uitgebreide toelichting t.a.v. de eisen voor deze centra, van belang en mogelijk zijn, en dat nieuwe patiëntgegevens kunnen worden verzameld, dat is mooi. Maar dit is niet iets wat naleefbaar is voor zorgverzekeraars, of wat een rol kan spelen bij de afweging of iets SW&P is of niet.

Kortom, wij kunnen in de redenering niet goed volgen op basis waarvan het ZiNI nu gekomen is tot de conclusie dat HIPEC toegevoegd aan interval debulking bij stadium III ovariumcarcinoom SW&P is.

[Paginanummer]

