



Zorginstituut Nederland

202100984

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)  
T.a.v. mevrouw mr.  
Postbus 291  
3700 AG ZEIST

**Zorginstituut Nederland**

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

2022010302

Datum 10 maart 2022  
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 van de Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**

2021037632

**Onze referentie**

2022010302

**Uw referentie**

202100984

**Uw brief van**

28 september 2021

Geachte mevrouw

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) heeft uw verzoek voor een aanvullende reactie ontvangen.

**Aanvullende reactie**

De studie van Pereira heeft inderdaad beperkingen. De lagere overleving in de PDT-groep kan deels worden toegeschreven aan minder en latere chemotherapie in de PDT-arm. Mogelijk speelde ook het optreden van meer hepatobiliaire toxiciteit na PDT een rol. De studie van Pereira was dus niet doorslaggevend. Ook alleen de studies van Ortner en Zoepf zijn, zoals in het advies benoemd, onvoldoende van omvang om te concluderen dat de effectiviteit voldoende is aangetoond. Voor het beantwoorden van de vraag over de effectiviteit hebben we de meest recente systematische reviews (SR's) van beschikbare studies en gerandomiseerde studies geselecteerd. Vergelijkende gerandomiseerde studies geven namelijk de meest betrouwbare schatting van de effectiviteit. In de lijst publicaties in bijlage D-4 staan beschrijvende (niet systematische) reviews, minder recente SR's en studies die andere vergelijkingen maken.

Ik vertrouw erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



## **Advies Zorginstituut Nederland in een geschil over de uitvoering van de zorgverzekering**

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 28 september 2021 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid, van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van Photodynamische therapie uitgevoerd te Hanau, Duitsland.

Bij de adviesaanvraag heeft de SKGZ een kopie van het dossier gestuurd. Het Zorginstituut brengt een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting en/of aanvullende stukken nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In artikel 16 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op medisch specialistische zorg omschreven. Dit komt overeen met de Zvw.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of erflaatster aanspraak had op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Dit betekent dat het Zorginstituut twee vragen beantwoordt. Namelijk, of de zorg in geschil onderdeel is van het basispakket en vervolgens of erflaatster op deze zorg was aangewezen. Dit laatste is een medische beoordeling. Er is een BIG-geregistreerde medisch adviseur betrokken bij de beoordeling van het geschil. Het Zorginstituut baseert het advies op de beschikbare informatie in het toegezonden dossier.

Het advies van het Zorginstituut kan geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

### **Situatie van erflaatster**

Erflaatster heeft zich in Klinikum Hanau, Duitsland laten behandelen met Photodynamische Therapie (PDT) wegens een hilar cholangiocarcinoom (Klatskin type Bismuth Corlette IV). De kosten van de behandelingen heeft verzoeker namens erflaatster gedeclareerd bij de verweerder.

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van de in Duitsland uitgevoerde behandeling afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat de verwijzing pas achteraf heeft plaatsgevonden en niet vooraf. Daarnaast voldoet de behandeling nog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### **Juridisch kader**

Op grond van artikel 2.4, lid 1, van het Besluit zorgverzekering (Bzv) omvat geneeskundige zorg, zorg zoals onder meer medisch specialisten (waaronder revalidatieartsen) die plegen te bieden. Verder geldt dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.<sup>1</sup> Het criterium bepaalt of een specifieke behandeling behoort tot het verzekerde pakket. Nadat is vastgesteld dat een behandeling als een verzekerde prestatie is aan te merken, dient te worden vastgesteld of een individuele verzekerde naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de prestatie.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Art. 2.1 lid 1 Bzv

<sup>2</sup> Art. 2.1 lid 3 Bzv



## **Beoordeling**

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

### Literatuuronderzoek

Het Zorginstituut heeft op 8 november 2021 gezocht naar systematische reviews (SR) en gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken (RCT's) in Medline (via Pubmed) met de zoektermen ("photodynamic therapy"[All Fields]) AND "cholangiocarcinoma"[All Fields]). Hieruit kwamen 5 meta-analyses/systematische reviews en 4 RCT's.

Twee systematische reviews van onder andere observationele studies met methodologische tekortkomingen en twee kleinere oudere (fase IIB en III) RCT's laten een mogelijk voordeel zien in de overleving voor PDT bij patiënten met niet-resecteerbare cholangiocarcinoom, maar een meer recente grotere RCT bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte liet een inferieure overleving zien voor patiënten behandeld met PDT. De effecten op kwaliteit van leven zijn eveneens wisselend. Daarnaast is niet duidelijk of PDT gepaard gaat met een verhoogd risico op hepatobilaire complicaties zoals cholangitis. Op basis hiervan kan niet worden geconcludeerd dat de effectiviteit van PDT als behandeling voor niet resectabel cholangiocarcinoom voldoende is aangetoond.

### Literatuuronderzoek verweerder

Uit het dossier blijkt dat verweerder geen eigen literatuuronderzoek heeft gedaan om de afwijzing vanwege het niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk te onderbouwen. Het zou wenselijk zijn dat verweerder dat wel had gedaan. Verder heeft het Zorginstituut literatuuronderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van PDT.

## **Conclusie**

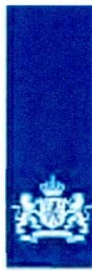
Op grond van het bovenstaande kan worden geconcludeerd dat PDT niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en in het dossier onvoldoende is onderbouwd dat PDT in combinatie met galwegdrainage bij niet operabele cholangiocarcinoom effectief is ten opzichte van de standaardbehandeling (alleen galwegdrainage). De uitgevoerde behandelingen bij complicaties in april 2020, komen wel voor vergoeding in aanmerking op basis van de Zvw.

## **Het advies**

Het Zorginstituut adviseert op basis van de beschikbare informatie in het dossier het volgende:

Verzoeker kan namens erflaatster geen aanspraak maken op vergoeding van de behandelingen met PDT. Verzoeker kan wel namens erflaatster aanspraak maken op vergoeding van de behandelingen wegens de complicaties bij het verloop van een irresectabel hilar cholangiocarcinoom.





## Bijlage

### RCT's

Park (2014)<sup>3</sup> betreft een fase II studie waarin PDT wordt vergeleken met PDT met systemische chemotherapie bij niet resectabel cholangiocarcinoom en is daarom niet relevant voor deze beoordeling.

In de studie van Zoepf (2005)<sup>4</sup> (fase IIb) werden 32 patiënten met irresectabel cholangiocarcinoom gerandomiseerd voor PDT (n=16) of voor plaatsen van een stent zonder PDT (n=16). De mediane overleving was voor de controlegroep 7 maanden en voor de PDT-groep 21 maanden (p=0,01). Er werd geen verbetering in de Karnofsky score gezien. Bij 4 (25%) patiënten in de PDT-groep trad cholangitis op, in de controlegroep bij 1 (6%) patiënt (p=0,16). Er trad geen fototoxiciteit na PDT op.

Voor de studie van Ortner (2003)<sup>5</sup> werden 39 patiënten met niet-resectabel cholangiocarcinoom gerandomiseerd tussen PDT + galwegdrainage (stent of percutane drain) (n=20) en alleen galwegdrainage (n=19). De mediane overleving in de PDT-groep was 493 dagen en in de controlegroep 98 dagen (p<0,0001). De Karnofsky-index verbeterde na PDT met galwegdrainage met +3 en nam af in de controlegroep met -8 (p<0,01). Bij 10% van de patiënten trad PDT milde tot matige fototoxiciteit op. Patiënten in de PDT-groep hadden minder vaak cholangitis (non fataal: 15% vs. 37%, fataal: 10% vs. 32%). Deze studie werd voortijdig afgebroken om dat de eerste uitkomsten voor PDT zo gunstig leken dat verdere randomiseren onethisch werd gevonden.

Voor de conclusies in de SR van Mooie zijn slechts 2 RCT's meegenomen (Zoepf 2005 en Ortner 2003). In de SR van Mohan wordt nog een RCT genoemd van Pereira (2018)<sup>6</sup>. Maar in beide SR's werden de resultaten van de RCT's niet apart van de observationele studies geanalyseerd. De RCT van Pereira wordt ook vermeld in een narratieve review van Ben Khaled et al (2021)<sup>7</sup>.

Pereira et al. (2018) randomiseerden in een fase III studie (PHOTOSTENT II) 92 patiënten met niet-resectabel cholangiocarcinoom tussen PDT met stent (n=46) en alleen stents (n=46). Na een mediane follow-up van 8,4 maanden was de mediane overall overleving in de PDT-groep slechter dan in de controlegroep met alleen stentplaatsing (respectievelijk 6,2 vs. 9,8 maanden (HR 1,6; 95%CI: 1,0 – 2,4)). De progressie vrije overleving was 3,4 vs. 4,3 maanden (HR 1,4; 95%CI: 0,9 – 2,2). Binnen 28 dagen na randomisatie konden patiënten behandeld

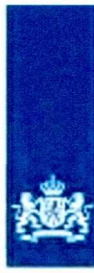
<sup>3</sup> Park DH, Lee SS, Park SE, et al. Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *European Journal of Cancer* (Oxford, England: 1990). 2014 May; 50(7):1259-1268.

<sup>4</sup> Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2426-30

<sup>5</sup> Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1355-63

<sup>6</sup> Pereira SP, Jital M, Duggan M, et al. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2018; 3(5):e000379. Benaderd via [PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3000379/)

<sup>7</sup> Ben Khaled N, Jacob S, Rössler D, et al. Current state of multidisciplinary treatment in cholangiocarcinoma. *Dig Dis*. 2021 Oct 25. doi: 10.1159/000520346. Epub ahead of print. PMID: 34695826. Benaderd via [Current state of multidisciplinary treatment in cholangiocarcinoma - Abstract - Digestive Diseases - Karger Publishers](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34695826/)



worden met chemotherapie. Patiënten in de PDT-groep kregen minder vaak behandeling met chemotherapie dan in de controlegroep (28% vs. 52%,  $p=0,02$ ) en minder snel na randomisatie (1,4 vs. 4,4 maanden,  $p=0,005$ ). Er waren 39 patiënten (85%) met bijwerkingen graad 3-4 in de PDT-arm vergeleken met 30 (65%) in de groep met alleen stenting ( $p = 0,030$ ). Het ging vooral om hepatobilaire toxiciteit.

Er werd een lagere overleving gezien in de PDT-groep. Dit kan (deels) worden toegeschreven aan minder en later chemotherapie in de PDT-arm. Mogelijk speelde het optreden van meer hepatobilaire toxiciteit na PDT ook een rol. De negatieve uitkomsten waren onverwacht. De studie werd voortijdig gestaakt. De auteurs adviseren om PDT bij deze indicatie niet buiten studieverband toe te passen.