

201901253

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

Zorginstituut Nederland
Zorg

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 25 november 2019 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid, van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van behandeling van MS met een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (aHSCT).

Datum
6 april 2021

Onze referentie
2021012857

Bij uw adviesaanvraag hebt u ook een kopie van het dossier gestuurd. Op 13 februari 2020 heeft het Zorginstituut het voorlopig advies aan uw commissie verstuurd. Vervolgens heeft uw commissie op 17 december 2020 het hoorzittingsverslag d.d. 16 september 2020 en aanvullende stukken aan het Zorginstituut gestuurd met het verzoek om een definitief advies.

In artikel 15 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op medisch specialistische zorg omschreven. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zvw is bepaald.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoekster aanspraak heeft 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 verzoekster op deze zorg is aangewezen. Dit laatste is een medische beoordeling. 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.

Het voorlopig advies d.d. 13 februari 2020 wordt hieronder voor de volledigheid herhaald.

Voorlopig advies

Situatie van verzoekster

Verzoekster is een 50-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis in 2000 een arthroscopie van de rechter knie, in 2008 een cholecystectomie (galblaasverwijdering) en een sectio caesaria (keizersnede). In 2013 heeft verzoekster een commotio cerebri (hersenschudding) gehad na een auto ongeval. In mei 2015 ontwikkelde verzoekster actieve relapsing remitting multipele sclerose (RRMS). Zij kreeg een paraparese (gedeeltelijke verlamming van de benen) waarbij ze rolstoelafhankelijk was, blaasproblemen en visusstoornissen door een bilaterale neuritis optica (dubbelzijdige ontsteking van de oogzenuwen) had. Verzoekster werd hiervoor behandeld met 4 methylprednisolon kuren. In juni 2015 werd zij kortdurend behandeld met interferon β -1a (avonex), dat in juli 2015 vanwege actieve MS werd vervangen door natalizumab (tysabri). De ziekte stabiliseerde met deze behandeling. Ze kon weer lopen, maar hield

visusafwijkingen. In augustus 2016 werd natalizumab vervangen door fingolimod (gilenya) vanwege hoge JC-virus (JCV) titers met een verhoogd risico op progressieve multifocale leukencefalopathie (PML; demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel). In januari 2017 ontwikkelde verzoekster een parese en een sensorische (gevoels)stoornis van het rechter been. Zij werd voor deze relapse (terugval) behandeld met methylprednisolon. Verder werd vanaf mei 2017 fingolimod gestopt en weer gestart met natalizumab. Hierna kwam verzoekster weer in remissie. Vanwege hoge JCV-titers werd in oktober 2018 met haar besproken om natalizumab te vervangen door ocrelizumab. Ook werd de mogelijkheid van deelname aan een gerandomiseerde studie besproken, waarin autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (aHSCT) zou worden vergeleken met tweedelijns behandeling. De studie startte echter niet, waarna verzoekster in april 2019 een aHSCT onderging in Zweden. Sindsdien zijn haar klachten verminderd.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
6 april 2021

Onze referentie
2021012857

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van aHSCT afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat de effectiviteit van deze behandeling onvoldoende is aangetoond bij de indicatie van verzoekster. De behandeling voldoet daarom 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 die plegen te bieden. Verder geldt dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.¹ 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.²

Medische beoordeling

Na kennisneming van het geschil heeft het Zorginstituut dit dossier voor een medische beoordeling voorgelegd aan zijn medisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd en deelt het volgende mee.

Achtergrond Multiple Sclerose en behandeling

MS is een chronische aandoening van het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) waarvan de oorzaak onbekend is. Het is waarschijnlijk een auto-immuunziekte, waarbij het myeline, de beschermende laag om de zenuwen, wordt beschadigd.^{3,4,5} Hierdoor wordt de zenuwgeleiding verminderd of onderbroken en kan neurologische uitval optreden afhankelijk van de locatie van de ontsteking.^{4,5}

¹ Art. 2.1 lid 2 Bzv

² Art. 2.1 lid 3 Bzv

³ Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Richtlijn Multipel sclerose, 2012. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via:
https://richtlijnen database.nl/richtlijn/multipel_sclerose/immunomodulerende_en_immunosuppressieve_beh.html

⁴ Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Patiëntenvoorlichting MS, juli 2011, update maart 2018. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via <https://www.neurologie.nl/publiek/patientenvoorlichting/ms>

⁵ Olek, M.J., Howard, J. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults, Uptodate.com, last update sept 2016. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?source=history_widget#H605007557

Door ernstige demyelinisatie kunnen langs de zenuwen plaques worden gevormd (verlittekening, sclerose) en kunnen de zenuwen blijvend worden aangetast.^{4,6}

Zorginstituut Nederland
Zorg

Bij de meerderheid van de patiënten (85%) begint MS met aanvallen (schub, relapse) afgewisseld met perioden van (gedeeltelijk) herstel, ook wel relapsing remitting MS (RRMS) genoemd.^{4,5,6} In de loop van de tijd kunnen restsymptomen ontstaan. Bij een deel van de patiënten (30%) gaat RRMS na 10-20 jaar over in secundair progressieve MS (SPMS), waarbij de aanvallen minder vaak voorkomen en geleidelijke neurologische achteruitgang optreedt.^{4,5}

Datum
6 april 2021

Onze referentie
2021012857

Behandeling RRMS

De medicamenteuze behandeling van RRMS staat beschreven in de Nederlandse richtlijn Multipеле sclerose uit 2012, die momenteel in herziening is.³ In het Farmacotherapeutisch kompas wordt ook de behandeling beschreven met nieuwere MS-middelen, die na 2012 zijn geregistreerd.⁶ De behandeling is gericht op het verminderen van het aantal relapsen en versnellen van het herstel van relapsen en de behandeling van symptomen.^{4,5,6} Met de behandeling is geen genezing mogelijk.

De behandeling bestaat afhankelijk van de ernst uit aanvalsbehandeling met intraveneus methylprednisolon en onderhoudsbehandeling met eerstelijns- of tweedelijns ziekte-modificerende middelen (disease modifying therapies, DMT's).^{3,6} Eerstelijns DMT's zijn (peg)interferon β , glatirameer, teriflunomide en dimethylfumaraat. Tweedelijns DMT's zijn cladribine, fingolimod of natalizumab, ocrelizumab en alemtuzumab. Deze zijn effectiever, maar hebben ook meer kans op ernstige bijwerkingen. Tweedelijns DMT worden vanwege de ernstige bijwerkingen pas ingezet als een eerstelijns DMT onvoldoende effect heeft.

Sinds 20 jaar wordt er onderzoek verricht naar de effectiviteit en veiligheid van behandeling met aHSCT bij RRMS.³ De behandeling bestaat uit hoge dosis chemotherapie gevolgd door terugplaatsing van (eerder verkregen) stamcellen uit eigen bloed/beenmerg.⁷ De hypothese is dat aHSCT het immuunsysteem kan resetten door depletie van autoreactieve lymfocyten en regeneratie met een nieuw tolerant immuunsysteem.⁸ De behandeling kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen.

Standpunt CVZ en NVN

In 2006 heeft het College voor zorgverzekeringen (CVZ, nu het Zorginstituut) geconcludeerd dat aHSCT voor de indicatie MS niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, omdat de effectiviteit bij MS niet is aangetoond.⁹

⁶ Farmacotherapeutisch Kompas, Multipеле sclerose. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/multipеле_sclerose#multipеле_sclerose_achtergrond.

⁷ Amsterdam UMC, O&A Studie stamceltherapie bij MS in Nederland, 4 november 2019. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via: <https://www.vumc.nl/nieuws/nieuwsdetail/studie-stamceltherapie-bij-ms-in-nederland-van-start-1.htm>

⁸ Massey, J., Sutton, I.J., Ma, D.D.F, et al. Regenerating immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant, *Frontiers in Immunology*, 12 March 2018, 9:410.

⁹ College voor zorgverzekeringen. Stamceltherapie en de zorgverzekering, 23-11-2006. Te raadplegen via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2006/11/23/stamceltherapie-en-de-zorgverzekering>

In 2016 heeft de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) een standpunt ingenomen over de behandeling met aHSCT bij MS.¹⁰ Het standpunt is in november 2018 en november 2019 geüpdated. Hierin vermeldt de NVN dat studies naar aHSCT bij MS laten zien dat deze behandeling effectief kan zijn. aHSCT heeft een immunomodulerend effect met afname van het aantal relapses en afname van nieuwe MS activiteit op MRI. De kans op mortaliteit na aHSCT is in de studies gedaald naar 0,3%. De NVN is echter van mening dat er nog geen gerandomiseerde studies zijn verricht van voldoende kwaliteit en met voldoende aantallen patiënten waarin de effectiviteit en veiligheid van aHSCT wordt vergeleken met die van de huidige (effectieve) tweedelijns DMT's. Hierdoor is de plaats van aHSCT binnen de huidige tweedelijns behandeling niet bepaald. Amsterdam UMC gaat deelnemen aan een internationale studie waarin de effectiviteit en veiligheid van aHSCT bij MS wordt vergeleken met cladribine, alemtuzumab of ocrelizumab.⁷

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
6 april 2021

Onze referentie
2021012857

Beoordeling en conclusie

Het betreft een 50-jarige vrouw met stabiele actieve RRMS die in 2019 een aHSCT heeft ondergaan. In 2006 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat MS niet onder de indicaties valt voor stamceltransplantatie die voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. De NVN stelt in een recent geüpdatet standpunt dat er nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs is over de effectiviteit en veiligheid van aHSCT bij MS ten opzichte van de huidige tweedelijnsmiddelen. aHSCT voldoet daarom niet aan stand van de wetenschap en praktijk en komt niet voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering.

Het voorlopig advies

Het Zorginstituut heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Gelet op het bovenstaande adviseert het Zorginstituut tot afwijzing van het verzoek.

Definitief advies

Aanvullende informatie

Verzoekster stelt dat de behandeling met autologe hematopoietische stamceltransplantatie (aHSCT) vergoed zou moeten worden. Zij voert drie argumenten aan:

- 1) De behandeling paste het beste bij haar specifieke situatie als patiënt;
- 2) Het betreft zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden;
- 3) De zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Verzoekster geeft uitleg over haar medische geschiedenis en heeft medische correspondentie toegevoegd. Verzoekster is 40 jaar en niet 50 jaar.

Verzoekster stelt verder dat het standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) sterk afwijkt van de internationale consensus. Volgens verzoekster is het standpunt van de NVN over aHSCT bij multipale sclerose (MS)

¹⁰ Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Stamceltherapie bij multipale sclerose, 17 oktober 2016, update 7 november 2019. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via:

<https://www.neurologie.nl/publiek/nieuws/actueel/standpunt-nvn-over-stamceltherapie-bij-ms>

Advies Zorginstituut Nederland 6 april 2021, zaaknummer: 2019058825

Dossiernummer Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen: 201901253

onvoldoende onderbouwd en is niet duidelijk wie het standpunt heeft opgesteld.¹¹ Zij stelt een aantal punten in het standpunt van de NVN ter discussie. Verzoekster heeft standpunten en consensusdocumenten van internationale organisaties en meerdere studies aangeleverd.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
6 april 2021

Onze referentie
2021012857

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

Naar aanleiding van het verweer van verzekerde heeft het Zorginstituut opnieuw naar het standpunt van de NVN gekeken, overleg gehad met leden van de werkgroep MS van de NVN, gezocht naar internationale richtlijnen en standpunten en de effectiviteit van AHSCT bij RRMS in vergelijking met tweedelijns DMT's onderzocht.

Plegen te bieden

Verzoekster voert aan dat aHSCT zorg is zoals medisch specialisten plegen te bieden. Dit is niet in geschil. aHSCT is een behandeling die bij hematologische maligniteiten en verschillende auto-immuun aandoeningen kan worden toegepast en is een behandeling zoals medisch specialisten plegen te bieden.

Richtlijn Ziektemodulerende middelen bij RRMS en behandelindicatie voor de medicamenteuze behandeling van RRMS

In het voorlopig advies werd verwezen naar de richtlijn Multipiele sclerose uit 2012.¹² In 2020 is een nieuwe richtlijn over de medicamenteuze behandeling bij MS verschenen, namelijk Ziektemodulerende behandeling van multipiele sclerose bij volwassenen.¹³ In deze richtlijn staat de medicamenteuze behandeling van RRMS beschreven. De behandeling is gericht op het verminderen van het aantal relapsen en het versnellen van het herstel van relapsen en de behandeling van symptomen.¹⁴ Met de behandeling is geen genezing mogelijk. De behandeling bestaat afhankelijk van de ernst uit aanvalsbehandeling met intraveneus methylprednisolon en onderhoudsbehandeling met eerstelijns- of tweedelijns ziekte-modificerende middelen (disease modifying therapies, DMT's). Eerstelijns DMT's zijn (peg)interferon β , glatirameer, teriflunomide en dimethylfumaraat. Tweedelijns DMT's zijn cladribine, fingolimod, natalizumab, ocrelizumab en alemtuzumab. Deze zijn effectiever dan eerstelijns middelen, maar hebben ook meer kans op ernstige bijwerkingen. Bij een actieve RRMS wordt eerst gestart met een eerstelijns DMT. Tweedelijns DMT worden vanwege de ernstige bijwerkingen pas ingezet als een eerstelijns DMT onvoldoende effect heeft. Bij een zeer actieve of agressieve RRMS kan overwogen om direct te starten met een tweedelijns DMT. Behandeling met mitoxantrone wordt niet aanbevolen vanwege de ernstige bijwerkingen tenzij er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

¹¹ Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Stamceltherapie bij multipiele sclerose, 17 oktober 2016, update 7 november 2019.

¹² Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Richtlijn Multipiele sclerose, 2012

¹³ Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Richtlijn Ziektemodulerende behandeling van multipiele sclerose bij volwassenen, 3 juli 2020.

¹⁴ Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Richtlijn Ziektemodulerende behandeling van multipiele sclerose bij volwassenen, 3 juli 2020.

Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Patiëntenvoorlichting MS, juli 2011, update maart 2018.

Farmacotherapeutisch Kompas, Multipiele sclerose. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via

https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/multipiele_sclerose#multipiele_sclerose_achtergrond

Standpunt NVN en overleg werkgroep MS

In het voorlopig advies heeft het Zorginstituut het standpunt van de NVN genoemd over de behandeling met aHSCT bij MS. Dit standpunt is ingenomen door de werkgroep MS en het bestuur van de NVN.

Het Zorginstituut heeft naar aanleiding van de ontvangen informatie overleg gehad met leden van de werkgroep MS van de NVN over het standpunt. Volgens de werkgroep is de relatieve effectiviteit van aHSCT ten opzichte van de huidige effectieve tweedelijns middelen bij zeer actieve RRMS onvoldoende aangetoond in de beschikbare studies. De bijwerkingen van aHSCT zijn ernstiger dan van deze tweedelijns DMT's. Dit terwijl de meeste patiënten met actieve RRMS goed reageren op de huidige tweedelijns DMT's. Het is nog niet duidelijk of de gunstige effecten van aHSCT opwegen tegen de ernstigere bijwerkingen in vergelijking met die van tweedelijns DMT's. Daarom wordt een internationale gerandomiseerde studie verricht waarin de werkzaamheid en veiligheid van aHSCT worden vergeleken met de tweedelijns DMT's bij zeer actieve RRMS. Amsterdam UMC neemt deel aan deze studie. Verder geeft de werkgroep aan dat bij oplopende JCV titers bij stabiele patiënten met natalizumab kunnen worden overgezet op een ander tweedelijns middel, bijv. ocrelizumab.

Literatuuronderzoek

Naar aanleiding van het verweer van verzoekster heeft het Zorginstituut de effectiviteit van aHSCT bij RRMS in vergelijking met tweedelijns DMT's onderzocht. De vraagstelling van het literatuuronderzoek is of aHSCT in vergelijking met de huidige tweedelijns DMT's effectief is bij patiënten met actieve RRMS. Om deze vraag te beantwoorden zijn gerandomiseerde studies nodig waarin aHSCT wordt vergeleken met de huidige tweedelijns DMT's. Een gerandomiseerde studie geeft de meest betrouwbare schatting van de effectiviteit van aHSCT ten opzichte van de tweedelijns DMT's, en wordt haalbaar geacht door de beroepsgroep, hetgeen ook blijkt uit de recent gestarte internationale studie.

In maart 2021 heeft het Zorginstituut een literatuuronderzoek verricht in Pubmed.¹⁵ De zoekstrategie leverde 77 artikelen op, die werden gescreend op titel en abstract. Er werden twee gerandomiseerde studies gevonden. Eén gerandomiseerde studie betreft de ASTIMS trial.¹⁶ Deze fase II studie werd niet geselecteerd, omdat maar zeven patiënten RRMS hadden en slechts twee patiënten een aHSCT kregen. Bovendien werd aHSCT vergeleken met mitoxantrone dat niet als tweedelijns DMT wordt aanbevolen.

De tweede gerandomiseerde studie is de MIST trial, waarin de effectiviteit van aHSCT werd vergeleken met een DMT bij 110 patiënten met actieve RRMS, ondanks behandeling met DMT.¹⁷ In de controlegroep kregen patiënten een

¹⁵ Daarbij werden de volgende zoektermen gebruikt:
(("Multiple Sclerosis"[Mesh] AND relapsing remitting[tiab]) OR RRMS[tiab] OR (relapsing remitting AND (multiple sclerosis[tiab] OR MS[tiab])) AND ("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR ((haematopoietic OR hematopoietic) AND stem cell transplantation[tiab]))).

¹⁶ Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology* 2015; 84: 981-8.

¹⁷ Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis A Randomized Clinical Trial. *JAMA* (2019) 321 (2): 165-174.

eerstelijns of tweedelijns DMT. De mediane follow-up was twee jaar. Na één en vijf jaar waren de percentages patiënten met ziekteprogressie lager in de aHSCT-groep dan in de DMT-groep. Na één jaar traden ook minder relapses op, nam de grootte van MRI laesies (MRI afwijkingen) af en verbeterde de kwaliteit van leven in de aHSCT groep t.o.v. de DMT groep. Post-hoc analyses van 19 patiënten met natalizumab in de DMT-groep, laten vergelijkbare resultaten zien voor de ziekteprogressie en het optreden van relapses. Na één jaar kregen 31 patiënten in de DMT-groep na cross-over aHSCT vanwege achteruitgang ondanks behandeling. Tijdens de follow-up was er geen mortaliteit en traden geen niet-hematologische graad 4 bijwerkingen op. In de aHSCT groep traden bij 72 patiënten graad 3 bijwerkingen op.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
6 april 2021

Onze referentie
2021012857

Hoewel de MIST trial laat zien dat aHSCT effectief kan zijn, heeft deze trial als belangrijke beperking dat een deel van de patiënten in de DMT-groep behandeld werd met een eerstelijns DMT. Hierdoor werd een relatief klein aantal patiënten behandeld met een tweedelijns DMT. Daarnaast werden patiënten in de DMT-groep niet behandeld met de tweedelijns DMT's alemtuzumab, ocrelizumab en cladribine. De post-hoc analyse van natalizumab patiënten laat vergelijkbare effecten van aHSCT zien. Deze schattingen van het behandelings-effect zijn echter zeer onzeker, omdat het 1) om een post-hoc analyse gaat en 2) een kleine groep patiënten betreft. Hierdoor geeft de trial onvoldoende antwoord op de vraag wat de toegevoegde waarde is van aHSCT ten opzichte van de op dit moment beschikbare effectieve tweedelijns DMT's.

Internationale richtlijnen en standpunten

Er zijn verschillende richtlijnen, standpunten en protocollen door internationale organisaties, instanties en zorgverzekeraars opgesteld over aHSCT bij RRMS. Het merendeel ziet (zeer) actieve of agressieve RRMS ondanks behandeling met een of meerdere DMT's als indicatie voor aHSCT.¹⁸ Een deel vermeldt expliciet dat alleen patiënten in aanmerking komen voor aHSCT bij het optreden van relapses

¹⁸ Sharrack B, Saccardi R, Alexander T et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). Bone Marrow Transplantation (2020) 55:283–306.

Zweedse richtlijn: Nationella riktlinjer vard multiple skleros och parkinsons sjukdom socialstyrelsen. 2016.

Health Technology Wales (HTW) Guidance 2019. Geraadpleegd op 11 januari 2021 via

<https://www.healthtechnology.wales/wp-content/uploads/2020/08/GUI019-Autologous-haematopoietic-stem-cell-transplantation-English-1.pdf>

Cohen, JA, Baldassari AE, Atkins HL, et al. Position Statement -Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment- Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 845-854.

Scottish Health Technologies Group (SHTG) Autologous haematopoietic stem cell transplant for patients with highly active relapsing remitting multiple sclerosis not responding to high efficacy disease modifying therapies. October 2019. Advice Statement 07-19. Geraadpleegd op 11 januari 2021 via

http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/technologies_and_medicines/topics_assessed/shtg_07-19.aspx

CIGNA. Stem Cell Transplantation: Non-cancer Disorders. 2020. Geraadpleegd op 11 januari 2021 via

https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0535_coveragepositioncriteria_stem_cell_transplant_noncancer_disorders.pdf

Laureys, G, Willekens B, Vanopdenbosch L, et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. Acta Neurologica Belgica (2018)

NHS England Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. NHS England Reference: 170079ALG. Last updated march 2019.

Advies Zorginstituut Nederland 6 april 2021, zaaknummer: 2019058825

Dossiernummer Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen: 201901253

onder zeer effectieve DMT's.¹⁹ Meerdere internationale richtlijnen en standpunten baseren zich op (systematische reviews van) niet-vergelijkende observationele studies en één of beide gerandomiseerde studie(s). Er zijn ook internationale standpunten die aHSCT bij MS nog als experimenteel of onvoldoende bewezen beschouwen.²⁰

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
6 april 2021

Onze referentie
2021012857

Conclusie

Verzoekster is een 40-jarige vrouw met RRMS die in 2019 een aHSCT heeft ondergaan. Verzoekster had een stabiele RRMS onder natalizumab. Zij moest natalizumab niet staken vanwege een relapse, maar vanwege oplopende JCV titers. Zij kwam in aanmerking voor behandeling met een ander tweedelijns middel, bijvoorbeeld ocrelizumab, maar onderging in plaats daarvan in Zweden behandeling met aHSCT.

In 2006 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat MS niet onder de indicaties valt voor stamceltransplantatie die voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. De NVN stelt in een standpunt dat er nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs is over de werkzaamheid en veiligheid van aHSCT bij MS ten opzichte van de huidige effectieve tweedelijnsmiddelen. Dit blijkt ook uit het literatuuronderzoek dat het Zorginstituut heeft verricht. Het standpunt van de NVN wordt internationaal breder gedragen, aangezien er een studie in Europees verband is gestart waarin aHSCT wordt vergeleken met de nieuwere effectieve DMT's. aHSCT als tweedelijns therapie bij RRMS voldoet daarom niet aan stand van de wetenschap en praktijk en komt niet in aanmerking voor vergoeding vanuit het basispakket.

Het advies

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

aHSCT als tweedelijns therapie bij RRMS voldoet niet aan stand van de wetenschap en praktijk en komt niet in aanmerking voor vergoeding vanuit het basispakket.

¹⁹ Cohen, JA, Baldassari AE, Atkins HL, et al. Position Statement -Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment- Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 845-854.

Scottish Health Technologies Group (SHTG) Autologous haematopoietic stem cell transplant for patients with highly active relapsing remitting multiple sclerosis not responding to high efficacy disease modifying therapies. October 2019. Advice Statement 07-19. Geraadpleegd op 11 januari 2021 via http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/technologies_and_medicines/topics_assessed/shtg_07-19.aspx

Laureys, G, Willekens B, Vanopdenbosch L, et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. Acta Neurologica Belgica (2018)

NHS England Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. NHS England Reference: 170079ALG. Last updated march 2019.

²⁰ Association of British Neurologists Statement on autologous haematopoietic stem cell treatment of multiple sclerosis 2016. Geraadpleegd op 11 januari 2021 via

https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/0F3D17B6-B02E-4B65-B0FA-4AF6F605EF42/ABN_2016_Statement_on_autologous_haematopoietic.pdf

Premera Blue Cross. Hematopoietic Cell Transplantation for Autoimmune Diseases. 2020. Geraadpleegd op 11 januari 2021 via https://www.premera.com/medicalpolicies/8_01_25.pdf

AETNA. Hematopoietic Cell Transplantation for Autoimmune Diseases and Miscellaneous Indications. 2020. Geraadpleegd op 11 januari 2021 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0606.html



Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Zorg I

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

2020007428

Datum 13 februari 2020
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

ld

Zaaknummer
2019058825

Onze referentie
2020007428

Uw referentie
201901253

Uw brief van
25 november 2019

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 25 november 2019 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van behandeling van MS met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (aHSCT).

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Het Zorginstituut brengt daarom een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In artikel 15 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op medisch specialistische zorg omschreven. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoekster aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van het Zorginstituut kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Situatie van verzoekster

Verzoekster is een 50-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis in 2000 een arthroscopie van de rechter knie, in 2008 een cholecystectomie (galblaasverwijdering) en een sectio caesaria (keizersnede). In 2013 heeft verzoekster een commotio cerebri (hersenschudding) gehad na een auto ongeval. In mei 2015 ontwikkelde verzoekster actieve relapsing remitting multipole sclerose (RRMS). Zij kreeg een paraparese (gedeeltelijke verlamming van de benen) waarbij ze rolstoelafhankelijk was, blaasproblemen en visusstoornissen

door een bilaterale neuritis optica (dubbelzijdige ontsteking van de oogzenuwen) had. Verzoekster werd hiervoor behandeld met 4 methylprednisolon kuren. In juni 2015 werd zij kortdurend behandeld met interferon β -1a (avonex), dat in juli 2015 vanwege actieve MS werd vervangen door natalizumab (tysabri). De ziekte stabiliseerde met deze behandeling. Ze kon weer lopen, maar hield visusafwijkingen. In augustus 2016 werd natalizumab vervangen door fingolimod (gilenya) vanwege hoge JC-virus (JCV) titers met een verhoogd risico op progressieve multifocale leukencefalopathie (PML; demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel). In januari 2017 ontwikkelde verzoekster een parese en een sensorische (gevoels)stoornis van het rechter been. Zij werd voor deze relapse (terugval) behandeld met methylprednisolon. Verder werd vanaf mei 2017 fingolimod gestopt en weer gestart met natalizumab. Hierna kwam verzoekster weer in remissie. Vanwege hoge JCV-titers werd in oktober 2018 met haar besproken om natalizumab te vervangen door ocrelizumab. Ook werd de mogelijkheid van deelname aan een gerandomiseerde studie besproken, waarin autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (aHSCT) zou worden vergeleken met tweedelijns behandeling. De studie startte echter niet, waarna verzoekster in april 2019 een aHSCT onderging in Zweden. Sindsdien zijn haar klachten verminderd.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
13 februari 2020

Onze referentie
2020007428

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van aHSCT afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat de effectiviteit van deze behandeling onvoldoende is aangetoond bij de indicatie van verzoekster. De behandeling voldoet daarom 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 die plegen te bieden. Verder geldt dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.¹ 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.²

Medische beoordeling

Na kennisneming van het geschil heeft het Zorginstituut dit dossier voor een medische beoordeling voorgelegd aan zijn medisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd en deelt het volgende mee.

Achtergrond Multiple Sclerose en behandeling

MS is een chronische aandoening van het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) waarvan de oorzaak onbekend is. Het is waarschijnlijk een auto-immuunziekte, waarbij het myeline, de beschermende laag om de zenuwen, wordt

¹ Art. 2.1 lid 2 Bzv

² Art. 2.1 lid 3 Bzv

beschadigd.^{3,4,5} Hierdoor wordt de zenuwgeleiding verminderd of onderbroken en kan neurologische uitval optreden afhankelijk van de locatie van de ontsteking.^{4,5} Door ernstige demyelinisatie kunnen langs de zenuwen plaques worden gevormd (verlittekening, sclerose) en kunnen de zenuwen blijvend worden aangetast.^{4,6}

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
13 februari 2020

Onze referentie
2020007428

Bij de meerderheid van de patiënten (85%) begint MS met aanvallen (schub, relapse) afgewisseld met perioden van (gedeeltelijk) herstel, ook wel relapsing remitting MS (RRMS) genoemd.^{4,5,6} In de loop van de tijd kunnen restsymptomen ontstaan. Bij een deel van de patiënten (30%) gaat RRMS na 10-20 jaar over in secundair progressieve MS (SPMS), waarbij de aanvallen minder vaak voorkomen en geleidelijke neurologische achteruitgang optreedt.^{4,5}

Behandeling RRMS

De medicamenteuze behandeling van RRMS staat beschreven in de Nederlandse richtlijn Multipale sclerose uit 2012, die momenteel in herziening is.³ In het Farmacotherapeutisch kompas wordt ook de behandeling beschreven met nieuwere MS-middelen, die na 2012 zijn geregistreerd.⁶ De behandeling is gericht op het verminderen van het aantal relapsen en versnellen van het herstel van relapsen en de behandeling van symptomen.^{4,5,6} Met de behandeling is geen genezing mogelijk.

De behandeling bestaat afhankelijk van de ernst uit aanvalsbehandeling met intraveneus methylprednisolon en onderhoudsbehandeling met eerstelijns- of tweedelijns ziekte-modificerende middelen (disease modifying therapies, DMT's).^{3,6} Eerstelijns DMT's zijn (peg)interferon β , glatirameer, teriflunomide en dimethylfumaraat. Tweedelijns DMT's zijn cladribine, fingolimod of natalizumab, ocrelizumab en alemtuzumab. Deze zijn effectiever, maar hebben ook meer kans op ernstige bijwerkingen. Tweedelijns DMT worden vanwege de ernstige bijwerkingen pas ingezet als een eerstelijns DMT onvoldoende effect heeft.

Sinds 20 jaar wordt er onderzoek verricht naar de effectiviteit en veiligheid van behandeling met aHSCT bij RRMS.³ De behandeling bestaat uit hoge dosis chemotherapie gevolgd door terugplaatsing van (eerder verkregen) stamcellen uit eigen bloed/beenmerg.⁷ De hypothese is dat aHSCT het immuunsysteem kan resetten door depletie van autoreactieve lymfocyten en regeneratie met een nieuw tolerant immuunsysteem.⁸ De behandeling kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen.

³ Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Richtlijn multipale sclerose, 2012. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via:
https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/multipale_sclerose/immunomodulerende_en_immunosuppressieve_beh.html

⁴ Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Patiëntenvoorlichting MS, juli 2011, update maart 2018. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via <https://www.neurologie.nl/publiek/patientenvoorlichting/ms>

⁵ Olek, M.J., Howard, J. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults, Uptodate.com, last update sept 2016. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via
https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?source=history_widget#H605007557

⁶ Farmacotherapeutisch Kompas, Multipale sclerose. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via
https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/multipale_sclerose#multipale_sclerose_achtergrond.

⁷ Amsterdam UMC, O&A Studie stamceltherapie bij MS in Nederland, 4 november 2019. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via: <https://www.vumc.nl/nieuws/nieuwsdetail/studie-stamceltherapie-bij-ms-in-nederland-van-start-1.htm>

⁸ Massey, J., Sutton, I.J., Ma, D.D.F., et al. Regenerating immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous

Standpunt CVZ en NVN

In 2006 heeft het College voor zorgverzekeringen (CVZ, nu het Zorginstituut) geconcludeerd dat aHSCT voor de indicatie MS niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, omdat de effectiviteit bij MS niet is aangetoond.⁹

Datum
13 februari 2020

Onze referentie
2020007428

In 2016 heeft de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) een standpunt ingenomen over de behandeling met aHSCT bij MS.¹⁰ Het standpunt is in november 2018 en november 2019 geüpdated. Hierin vermeldt de NVN dat studies naar aHSCT bij MS laten zien dat deze behandeling effectief kan zijn. aHSCT heeft een immunomodulerend effect met afname van het aantal relapses en afname van nieuwe MS activiteit op MRI. De kans op mortaliteit na aHSCT is in de studies gedaald naar 0,3%. De NVN is echter van mening dat er nog geen gerandomiseerde studies zijn verricht van voldoende kwaliteit en met voldoende aantallen patiënten waarin de effectiviteit en veiligheid van aHSCT wordt vergeleken met die van de huidige (effectieve) tweedelijns DMT's. Hierdoor is de plaats van aHSCT binnen de huidige tweedelijns behandeling niet bepaald. Amsterdam UMC gaat deelnemen aan een internationale studie waarin de effectiviteit en veiligheid van aHSCT bij MS wordt vergeleken met cladribine, alemtuzumab of ocrelizumab.⁷

Beoordeling en conclusie

Het betreft een 50-jarige vrouw met stabiele actieve RRMS die in 2019 een aHSCT heeft ondergaan. In 2006 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat MS niet onder de indicaties valt voor stamceltransplantatie die voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. De NVN stelt in een recent geüpdatet standpunt dat er nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs is over de effectiviteit en veiligheid van aHSCT bij MS ten opzichte van de huidige tweedelijnsmiddelen. aHSCT voldoet daarom niet aan stand van de wetenschap en praktijk en komt niet voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering.

Het advies

Het Zorginstituut heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Gelet op het bovenstaande adviseert het Zorginstituut tot afwijzing van het verzoek.

Hoogachtend,



Hematopoietic Stem Cell Transplant, *Frontiers in Immunology*, 12 March 2018, 9:410.

⁹ College voor zorgverzekeringen, *Stamceltherapie en de zorgverzekering*, 23-11-2006. Te raadplegen via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2006/11/23/stamceltherapie-en-de-zorgverzekering>

¹⁰ Nederlandse Vereniging voor Neurologie, *Stamceltherapie bij multipel sclerose*, 17 oktober 2016, update 7 november 2019. Op 27 januari 2020 geraadpleegd via: <https://www.neurologie.nl/publiek/nieuws/actueel/standpunt-nvn-over-stamceltherapie-bij-ms>