



Zorginstituut Nederland

201900719

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2020041666

Datum 29 september 2020
Betreft Definitief advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2020016153

Onze referentie
2020041666

Uw referentie
201900719

Uw brieven van
31 maart en
22 september 2020

Geachte mevrouw

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) heeft het verslag van de hoorzitting en de aanvullende stukken ontvangen.

Uit het verslag en de aanvullende stukken komen geen feiten of omstandigheden naar voren die het Zorginstituut aanleiding geven het voorlopig advies te herzien. U kunt het voorlopig advies als definitief beschouwen.

Naar aanleiding van de ontvangen stukken wil het Zorginstituut het volgende verduidelijken. Voor de beoordeling is van belang of de situatie van verzoekster een palliatieve situatie of een in opzet curatieve situatie betreft: dat 30-50% van de vrouwen met borstkanker vroeg of laat uitzaaiingen krijgt betekent niet dat er geen curatie (genezing) meer mogelijk is. Nieuwe inzichten laten namelijk zien dat bij een beperkt aantal uitzaaiingen curatie nog wel mogelijk is. Bij verzoekster was sprake van beperkte metastasering, daarom is sprake van een in opzet curatieve setting. In de literatuursearch en beoordeling heeft het Zorginstituut dus expliciet naar een in opzet curatieve setting van behandeling gekeken.

Als uitgangspunt neemt het Zorginstituut bestaande standpunten en richtlijnen, ook al lijken deze gedateerd. Voorts wordt met een literatuursearch gekeken of er redenen zijn op basis van inzichten uit meer recente literatuur om deze standpunten en richtlijnadviezen aan te passen. Indien er literatuurgegevens van goede kwaliteit zijn die nieuwe inzichten bieden, dan baseert het Zorginstituut de conclusie op de recente inzichten. De beoordeling van de gegevens uit de wetenschappelijke literatuur gebeurt op basis van een beoordelingskader. Binnen dit kader is Evidence Based Medicine het uitgangspunt wat inhoudt dat wetenschappelijk onderzoek van hoge kwaliteit in de afweging het zwaarste weegt. Zo geeft een goed opgezet en uitgevoerd gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (randomised controlled clinical trial – RCT) in principe de minste kans op vertekening van het effect en derhalve de hoogste mate van zekerheid over

het waargenomen effect. Andere onderzoeksdesigns, zoals bijvoorbeeld observationeel onderzoek, hebben als nadeel dat er meer kans is op onder- of overschatting van de effectiviteit. Bij alle typen van onderzoekdesign is het cruciaal dat er lange termijngegevens over de effectiviteit van de te beoordelen interventie voorhanden zijn. Indien lange termijngegevens ontbreken kan in veel gevallen geen goed gewogen uitspraak gedaan worden. In onderzoeksjargon wordt de interventie dan als 'experimenteel' beschouwd wat niet meer of minder betekent dan dat er geen onderbouwing (van goede kwaliteit) voorhanden is om de interventie als standaardbehandeling te kunnen duiden. De interventie voldoet dan niet aan het criterium 'stand van wetenschap en praktijk'.

Hoogachtend,

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
29 september 2020

Onze referentie
2020041666



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

2020020357

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

Zaaknummer

2020016153

Onze referentie

2020020357

Uw referentie

201900719

Uw brief van

31 maart 2020

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 31 maart 2020 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 een behandeling met transarteriële chemo-embolisatie (TACE) en Laser Induced Thermo Therapy (LITT).

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 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 coulançe.

Situatie van verzoekster

Verzoekster is een 60 jarige vrouw. Sinds augustus 2016 is zij bekend met een mammacarcinoom rechts waarvoor zij werd behandeld met neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door een ablatio mammae en adjuvante radiotherapie van de rechter borstwand. Verzoekster ontwikkelde twee levermetastasen waarop in september 2017 behandeling met TACE (in totaal drie kuren) en LITT werd gestart. De behandeling vond plaats in de Universiteitskliniek van Frankfurt. Aanvullend op de behandeling met TACE en LITT heeft verzoekster het geneesmiddel capecitabine 500 mg voorgeschreven gekregen.

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van TACE en LITT afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat de TACE en LITT behandeling voor het naar lever gemetastaseerde mammacarcinoom niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De kosten van het geneesmiddel capecitabine komen volgens verweerder ook niet in aanmerking omdat het geneesmiddel onderdeel is van de TACE en LITT behandeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
13 mei 2020

Onze referentie
2020020357

Verzoekster geeft aan dat de behandeling bij haar tot een goede tumorrespons heeft geleid. Volgens verzoekster wijst dit erop dat TACE en LITT, en daarmee ook de aanvullende behandeling met capecitabine, een effectieve behandeling is. Zij verzoekt verweerder dan ook de behandeling te beschouwen als zorg op maat die voor vergoeding van zorgkosten in aanmerking komt, omdat de behandeling in haar individuele geval zijn effectiviteit heeft bewezen.

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 mammacarcinoom met levermetastasen

Van alle patiënten met een mammacarcinoom zal uiteindelijk 30-50% een recidief van de tumor krijgen, lokaal (ter plaatse van de tumor) of op afstand (in andere (weefsel-)organen). De lever is de tweede meest aangedane plaats van metastasering en gaat gepaard met morbiditeit tengevolge van leverfunctiestoornissen en/of (fatale) leverinsufficiëntie. Indien afstandsmetastasen zijn ontwikkeld is genezing niet meer mogelijk en is de behandeling in het algemeen palliatief van karakter.

Nieuwe inzichten in de pathogenese van kanker in het algemeen hebben geleid tot de introductie van de term 'oligometastases', gedefinieerd als metastasering naar een beperkt aantal organen of de aanwezigheid van een beperkt aantal (<3-5) metastasen in één orgaan. De incidentie van oligometastatische levermetastasen bij het mammacarcinoom is ongeveer 1-8%. Er zijn aanwijzingen dat oligo-gemetastaseerde ziekte een betere prognose heeft dan gemetastaseerde ziekte met multipale extra-hepatische metastasen

Standaardbehandeling met capecitabine

Afhankelijk van het borstkankersubtype bestaat palliatieve behandeling uit systemische chemotherapie, hormonale therapie of anti-HER2-therapie. Capecitabine is een vorm van chemotherapie die in tabletvorm gegeven kan

¹ Art. 2.1 lid 2 Bzv

² Art. 2.1 lid 3 Bzv

worden. De keuze van systemische therapie voor gemetastaseerde ziekte wordt gemaakt op grond van de responskans, bijwerkingen en kwaliteit van leven. Daarnaast hangt de keuze af van diverse factoren en wordt de keuze in nauw overleg met de patiënt genomen. Voor de goede orde dient hier vermeld te worden dat systemische therapie om twee redenen gegeven kan worden. Een reden kan zijn dat systemische therapie gegeven wordt ter palliatie van eventuele symptomen van de gemetastaseerde ziekte. Combinatie chemotherapie met anthracyclines en/of taxanen wordt als de eerstelijns palliatieve behandeling (eerste keuze van behandeling) toegepast bij 'fite' patiënten met het gemetastaseerde mammacarcinoom. Capecitabine mono-therapie wordt vanwege het lage bijwerkingenprofiel gereserveerd voor patiënten die in eerste instantie niet in aanmerking komen voor combinatiechemotherapie met anthracyclines en/of taxanen vanwege een slechte conditie of vanwege persoonlijke voorkeuren van patiënte. Daarnaast wordt capecitabine mono-therapie gegeven na falen van eerdere behandeling met anthracyclines en/of taxanen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
13 mei 2020

Onze referentie
2020020357

Een andere reden kan zijn dat systemische behandeling aanvullend gegeven wordt op een (of meerdere) andere behandelmodaliteit(-en) met als doel het bereikte behandelresultaat te bestendigen (consolideren). Zo kan systemische behandeling gegeven worden in aanvulling op de lokale behandeling van bijvoorbeeld oligometastasen van de lever. In de Nederlandse richtlijn voor het mammacarcinoom wordt in het geval van oligometastasen van de lever geadviseerd om alleen in multidisciplinaire verband de mogelijkheden van een (lokale) behandeling van de oligometastasen te bespreken.³ In tegenstelling tot het colorectale carcinoom waarbij chirurgische behandeling van resectabele levermetastasen tot de standaardbehandeling hoort, is dit bij het mammacarcinoom echter nog geenszins het geval. Capecitabine als aanvullende behandeling van multimodale behandeling van levermetastasen van het mammacarcinoom is hiermee geen onderdeel van het standaard behandelarsenaal bij het gemetastaseerde mammacarcinoom.

Transarteriële chemoembolisatie en Laser geïnduceerde interstitiële thermotherapie

TACE is een methode, waarbij tumorweefsel vernietigd wordt door selectieve (lokale) toediening van chemotherapie en embolisatie van de arteriële vaatvoorziening naar de levermetastasen. Met de embolisatie wordt een emulsie, bestaande uit een combinatie van chemotherapeutica met lipiodol (vaso-occlusief), in segmentale arteriën toegediend. De embolisatie van de arteriën naar de tumor, leidt tot ischemie van het tumorweefsel waardoor tumorcellen zullen afsterven. Daarnaast ontstaan door de vasculaire embolisatie ook hogere concentraties van de chemotherapeutica in het tumorweefsel.

LITT is een lokale thermale ablatietechniek, waarbij tumorweefsel wordt vernietigd door lokale verhitting met behulp van lasertherapie (golflengte 800-1640 nm). Het kan aansluitend op een TACE behandeling plaatsvinden om de restafwijkingen te behandelen.

Standpunten en richtlijnen

Het CVZ (nu het Zorginstituut) heeft in 2008 een systematische review laten verrichten naar niet-chirurgische lokale technieken bij primair levercelcarcinoom en levermetastasen bij verschillende tumortypen waaronder het

³ Te raadplegen via: <https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html>

mammacarcinoom en heeft naar aanleiding van de resultaten hiervan op 19 mei 2009 een standpunt uitgebracht.⁴ Geconcludeerd werd dat TACE en/of LITT niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
13 mei 2020

Onze referentie
2020020357

Literatuuronderzoek

Om te kunnen beoordelen of de zorg in geschil voor vergoeding in aanmerking komt heeft het Zorginstituut op 6 april 2020 een aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd in Medline (Pubmed) voor de periode van 2015 – 2020.⁵ In de gevonden overzichtsstudies worden de onderzoeken van voorgaande jaren ook meegenomen waardoor de jaren tussen 2009 (publicatiejaar standpunt) en 2015 ook ingesloten zijn in het literatuuronderzoek. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen TACE en LITT met en zonder capecitabine.

TACE en LITT

In het huidige literatuuronderzoek werden geen recente studies gevonden met nieuwe inzichten op basis waarvan het standpunt van 2009 aangepast zou moeten worden. Bij nalopen van de nationale en internationale standpunten en richtlijnen voor behandeling van levermetastasering bij borstkanker blijkt eveneens dat TACE en/of LITT (al dan niet gevolgd door capecitabine behandeling) wordt beschouwd als experimenteel en veelal niet genoemd wordt als een behandeloptie.

TACE en LITT met capecitabine

In drie overzichtsstudies uit 2015, 2017 en 2019 TACE en/of LITT werd één enkele studie beschreven uit 2012 met capecitabine als aanvullende behandeling.^{6,7,8} De algemene conclusie van de overzichtsstudies over TACE en LITT luidde dat de meeste data bestaat uit retrospectieve case series, en dat de effectiviteit van TACE en/of LITT verder onderzocht moet worden in prospectieve vergelijkende studies waarbij TACE en/of LITT vergeleken wordt met standaard palliatieve systemische chemotherapie. Daarnaast identificeerde het literatuuronderzoek een fase II studie uit 2019 met capecitabine combinatie-therapie met oxaliplatin.⁹ Deze studie werd uitgesloten

⁴ Zorginstituut Nederland, Standpunt 'Verschillende niet-chirurgische locoregionale interventies bij levertumoren zijn een te verzekeren prestatie; RFA nog niet', 19-05-2009. Te raadplegen via:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2009/05/19/verschillende-niet-chirurgische-locoregionale-interventies-bij-levertumoren-zijn-een-te-verzekeren-prestatie-rfa-nog-niet>

⁵ Met de zoektermen:

("Liver Neoplasms/secondary"[Mesh] OR (metasta*[tiab] AND (liver[tiab] OR hepati*[tiab] OR hepato*[tiab]))) AND ("Breast Neoplasms"[MAJR] OR ((breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (carcin*[tiab] OR cancer*[tiab] OR neoplasm*[tiab]))) AND

((laser[tiab] AND induced[tiab] AND thermotherapy[tiab]) OR LITT[tiab] OR "Hyperthermia, Induced"[Mesh] OR "Laser Therapy"[Mesh] OR "Percutaneous laser ablation" OR PLA[tiab] OR "Interstitial laser-induced thermotherapy" OR ILT[tiab] OR LTA[tiab] OR "laser thermal ablation") AND

((Transcatheter[tiab] OR transarterial[tiab]) AND (chemoembolization[tiab] OR chemoembolisation[tiab] OR emboli*[tiab])) OR "Chemoembolization, Therapeutic"[MeSH Terms] OR TACE*[tiab])

⁶ Bale R, Putzer D and Schullian P. Local Treatment of Breast Cancer Liver Metastasis. *Cancers (Basel)* 2019; 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31514362>

⁷ Wang M, Zhang J, Ji S, et al. Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: A systematic review. *Breast* 2017; 36: 25-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28915408>

⁸ Vogl TJ, Emam A, Naguib NN, et al. How Effective Are Percutaneous Liver-Directed Therapies in Patients with Non-Colorectal Liver Metastases? *Viszeralmedizin* 2015; 31: 406-13.

⁹ Lindgaard SC, Brinch CM, Jensen BK, et al. Hepatic arterial therapy with oxaliplatin and systemic capecitabine

omdat de studie een combinatiebehandeling met oxaliplatin betreft. Verreweg het merendeel van de onderliggende onderbouwing levert hiermee geen gegevens op over capecitabine als aanvullende behandeling op TACE en/of LITT. De overzichtsstudie uit 2017 beschrijft een studie uit 2012.¹⁰ Dit is een retrospectieve studie naar het effect van capecitabine als aanvullende behandeling op TACE. De studie betrof een heterogene groep borstkankerpatienten: 31% had liver-only disease, de meerderheid van de patiënten had ook extra-hepatische metastasen. Behandeling bestond uit TACE gevolgd door aanvullende capecitabine gedurende week 12 -53 vergeleken met TACE zonder aanvullende capecitabine. Hoewel de studie uit 2012 komt, en hiermee buiten de search periode valt, wordt de studie hier beschreven omdat er aanwijzingen zijn dat het ziektebeloop onder controle wordt gebracht door de behandeling. Echter in de meer recente overzichtsstudie uit 2019 (Bale et al.) wordt de studie niet genoemd en daarmee ontbreken lange termijn gegevens over de effectiviteit in termen van patiënt-relevante uitkomsten van deze multimodale behandeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
13 mei 2020

Onze referentie
2020020357

Criteria 'redelijkerwijs aangewezen op'

Zorg die een (in de regelgeving genoemde) beroepsgroep 'pleegt te bieden' en voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk komt voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering. Vervolgens dient te worden vastgesteld of een individuele verzekerde naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de prestatie. Het is niet zo dat een verzekerde recht heeft op een prestatie omdat de verzekerde meent redelijkerwijs te zijn aangewezen op die prestatie. De beoordeling van de criteria 'plegen te bieden' en 'de stand van wetenschap en praktijk' is een algemene beoordeling waarin individuele omstandigheden geen rol spelen. Het Zorginstituut kan zich voorstellen dat dit teleurstellend is voor verzoekster nu zij verklaart dat in haar individuele geval de effectiviteit van de behandeling is bewezen. Het is echter niet mogelijk op individuele basis de omvang van het verzekerde pakket te bepalen. Dat zou leiden tot rechtsongelijkheid en willekeur en strookt niet met de solidariteitsgedachte die ten grondslag ligt aan de Zvw.

Conclusie

Behandeling met TACE en LITT voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. TACE en LITT met aanvullende behandeling van capecitabine voldoet ook niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De zorg in geschil komt daarom niet voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering.

for patients with liver metastases from breast cancer. Breast 2019; 43: 113-9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30544058>

¹⁰ Nielsen DL, Norgaard H, Vestermark LW, et al. Intrahepatic and systemic therapy with oxaliplatin combined with capecitabine in patients with hepatic metastases from breast cancer. Breast 2012; 21: 556-61.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672848>

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,

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
13 mei 2020

Onze referentie
2020020357