



# ANONIEM BINDEND ADVIES

Partijen : De erven van A te B, vertegenwoordigd door C te B, tegen Onderlinge  
Waarborgmaatschappij DSW Zorgverzekeraar N.V. te Schiedam

Zaak : Turkije, geneeskundige zorg, stand van de wetenschap en praktijk, immunotherapie,  
pembolizumab, ipilimumab

Regelgeving : Voorwaarden zorgverzekering 2020, artt. 10 en 11 Zvw, 2.1 en 2.4 Bzv, 2.1 Rzv,  
voorwaarden aanvullende ziektekostenverzekering 2020, art. 13 Nederlands-Turks Verdrag  
inzake sociale zekerheid

Zaaknummer : 202100109

Zittingsdatum : 26 mei 2021

Geschillencommissie Zorgverzekeringen (mr. G.R.J. de Groot, mr. L. Ritzema en mr. M.T.C.J. Nauta-Sluijs)

---

1. Partijen

De erven (hierna te noemen: verzoekers) van A te B, (hierna te noemen: verzekerde),  
vertegenwoordigd door C te B,

tegen

Onderlinge Waarborgmaatschappij DSW Zorgverzekeraar N.V. te Schiedam (hierna te noemen: de  
ziektekostenverzekeraar).

2. Verloop van de procedure

2.1. Op 22 februari 2021 heeft verzekerde per brief de Geschillencommissie Zorgverzekeringen (hierna:  
de commissie) gevraagd een bindend advies uit te brengen.

2.2. De ziektekostenverzekeraar heeft op 6 april 2021 per brief zijn standpunt aan de commissie  
uitgelegd. Een kopie van deze brief is op 8 april 2021 aan verzekerde gezonden.

2.3. Op 12 mei 2021 heeft Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) (zaaknummer:  
2021014726) per brief aan de commissie het voorlopig advies uitgebracht. Een kopie is op 14 mei  
2021 aan partijen gestuurd.

2.4. Verzoekers en de ziektekostenverzekeraar zijn op 26 mei 2021 gehoord.

2.5. Verzoekers zijn na de hoorzitting in de gelegenheid gesteld uiterlijk 25 juni 2021 een aanvullende  
schriftelijke reactie te geven. Van deze gelegenheid hebben zij geen gebruik gemaakt.

2.6. De aantekeningen van de hoorzitting zijn op 29 juni 2021 aan het Zorginstituut gestuurd. Op 29 juni  
2021 heeft het Zorginstituut per brief aan de commissie meegedeeld dat het voorlopig advies als  
definitief kan worden beschouwd.

3. Vaststaande feiten

3.1. Verzekerde was in 2020 bij de ziektekostenverzekeraar verzekerd tegen ziektekosten op grond van  
de Basisverzekering (hierna: de zorgverzekering) en de aanvullende ziektekostenverzekering AV-  
Top (hierna: de aanvullende ziektekostenverzekering).

3.2. Verzekerde is opgenomen geweest in een ziekenhuis te Istanbul, Turkije en is aldaar behandeld.  
Ter zake van de behandeling is een bedrag van totaal € 4.376,26 gedeclareerd bij de  
ziektekostenverzekeraar.

3.3. De ziektekostenverzekeraar heeft op 3 november 2020 per brief aan verzekerde gevraagd  
aanvullende informatie aan te leveren en een aantal vragen te beantwoorden. De betreffende  
vragen zijn in een ongedateerde brief namens verzekerde als volgt beantwoord:

**"(...) Waaruit bestonden de klachten?**

*Her initial complaints were headaches and poor eyesight. She made several attempts to changing her medication for chronic high blood pressure in the Netherlands and to renew her glasses while she was in the Netherlands to relieve her symptoms. She arrived in Turkey in July this year for a visit to her family, but the headaches and eye problems continued. Since she had recovered from breast cancer 3 years ago, she saw an oncologist who was able to determine her current condition.*

**Wat voor onderzoek heft de arts in het buitenland uitgevoerd?**

*After undergoing an MRI scan in Turkey, her doctors here informed her that her cancer had returned with metastases to the brain. A further PET scan revealed some tumor growth also in her lung. Since then she had a number of CT scans, several MR scans and numerous blood tests.*

**Welke diagnose is er gesteld?**

*The diagnosis is a metastases from her previous breast cancer. Later gene tests on the tumor removed from her brain confirmed the diagnosis. The tumor in her brain was close to the area associated with eyesight, which fits with her symptoms.*

**Wat voor behandeling heeft u ondergaan?**

*She initially underwent radiotherapy for the tumor in her brain. However, after a crisis episode, she was told that a surgery was necessary to remove the brain tumor due to swelling. After the (successful) surgery, her oncologist suggested that we map the genes from the tumor retrieved from her brain. According to the gene test, she was told that there were several effective new drugs specifically aimed at her cancer type. She am now undergoing targeted chemotherapy and immunotherapy. Her doctor mentioned that there would be a minimum of two more courses of chemo and immunotherapy. One at the end of November and one in two more months. She also receive high dose intravenous vitamin C during the chemo treatment, which is more experimental but is widely used in Turkey as a supporting treatment for cancer. (...)"*

- 3.4. De ziektekostenverzekeraar heeft op 4 december 2020 per brief aan verzekerde meegedeeld dat de gedeclareerde kosten niet worden vergoed.
- 3.5. Verzekerde heeft de ziektekostenverzekeraar om heroverweging van deze beslissing gevraagd. Op 12 januari 2021 heeft de ziektekostenverzekeraar per brief aan verzekerde meegedeeld dat hij zijn beslissing handhaaft.
- 3.6. De behandelend arts heeft in een ongedateerde brief over verzekerde verklaard:  
*"(...) [Verzekerde] admitted to hospital with bilateral breast mass. Bilateral triple negative breast cancer diagnosis was made in september 2017. Neoadjuvant AC+Docetaxel therapy was administered for 6 cycles. Although no any response was obserbed on the left side but objective response achieved on the right side. Bilateral mastectomy was done. She admited to our hospital with cough and dizziness. CT scan and brain MRI showed that brain metastases and lung metastases. Oligo metastatic brain lesion was operated. After operation FMI test was sent.*

*FMI CDx showed that;*

*PD-L1 negative*

*MSI high*

*TMB:52 muts/Mb*

*And additional 15 alteration detected.*

*Due to PD-L1 negativitiy, High TMB and MSI -h I recommended comibined immunotherapy (ipilimumab plus pembrolizumab). ipilimumab dosages was 1 mg / kg and pembrolizumab 200 mg every 3 weekly. Therapy was started on 23 september 2020. Patients treatment is still ongoing. (...)"*

- 3.7. In een andere ongedateerde brief heeft de behandelend arts over verzekerde verklaard:  
"(...) The status of the drugs used for the treatment of patiënt [verzekerde] are as follows:  
1. Keytruda (pembrolizumab) has been approved by the FDA for use in the treatment of metastatic breast cancer.  
2. Yervoy (ipilimumab) is continuing to be researched for use in the treatment of metastatic breast cancer.

The cancer appears to be responding well to the current combination of these drugs and they are proving to be safe for the patiënt. We have the next treatment scheduled for March. You can find the official links for the approval of Keytruda below:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-acceleratedapproval-pembrolizumab-locally-recurrent-unresectable-or-metastatic-triple>

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125514sQ88lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514sQ88lbl.pdf) (...) "

- 3.8. Op 3 maart 2021 is verzekerde overleden.

- 3.9. Op 12 mei 2021 heeft het Zorginstituut per brief het volgende verklaard:

"(...) Werkwijze beoordeling intramurale geneesmiddelen

Het uitgangspunt bij de beoordeling van intramurale geneesmiddelen is de geregistreerde indicatie van het geneesmiddel. Een marktregistratie van de Europese Medical Agency (EMA) betekent niet automatisch dat sprake is van verzekerde zorg vanuit het Nederlandse basispakket. Hiervoor wordt getoetst aan het wettelijk criterium de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Dit houdt in dat de interventie wordt beoordeeld en vergeleken met de op het moment van beoordeling bestaande, meest toegepaste en standaard interventie die door de beroepsgroep gevolgd wordt in de Nederlandse praktijk. Vaste werkwijze bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk is dat het Zorginstituut een beoordeling laat aansluiten bij de conclusies en aanbeveling(en) over de interventie in de landelijke richtlijn (indien van voldoende kwaliteit). Bij ontbreken van een Nederlandse (consensus) richtlijn wordt gekeken naar internationale (bij voorkeur Europese) richtlijnen die door de Nederlandse beroepsgroep gevolgd worden. In het geval van oncologische middelen zijn, naast de nationale richtlijnen, ook de adviezen van de commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) een belangrijke bron voor de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk.

Richtlijnen (nationaal en internationaal) en adviezen cieBOM

Omdat het Zorginstituut rekening heeft gehouden dat er mogelijk geen tot weinig gegevens in de richtlijnen beschikbaar zijn over pembrolizumab in combinatie ipilimumab, specifiek in deze patiëntengroep, is niet alleen gekeken naar immunotherapie met deze middelen, maar ook naar andere PD-(L)1- en CTLA4- remmers. Indien (duidelijke) Nederlandse richtlijnaanbevelingen of adviezen van de beroepsgroep ontbreken zijn ook de internationale, en bij voorkeur de Europese, richtlijnen beschreven.

PD-(L)1- en CTLA4-remmers

In de vigerende Nederlandse richtlijnen wordt immunotherapie die aangrijpt op PD-(L)1 (zoals pembrolizumab) met of zonder CTLA4 remmer (zoals ipilimumab) niet beschreven in de behandeling van het gemetastaseerde TNBC. In Europa is de PD-(L)1 remmer atezolizumab als toevoeging aan nab-paclitaxel geregistreerd als eerstelijnsbehandeling bij een irresectabel of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom voor de subgroep van vrouwen met een PD-L1-positieve tumor (PD-L1 expressie > 1%) op basis van de IMpassion130-studie. Op basis van resultaten uit de eerste interimanalyse en in afwachting van de finale studieresultaten bracht de cieBOM een voorlopig positief advies uit voor de combinatie van deze PD-(L)1 remmer met chemotherapie. In februari 2020 heeft de cieBOM echter op basis van de finale resultaten voor algehele overleving van de IMpassion130-studie het voorlopige positieve advies ingetrokken. Hiermee is er geen plaats in het behandelarsenaal voor de toepassing van atezolizumab en nab-paclitaxel als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd TNBC (PD-L1 expressie >1%). Geen van de andere PD-(L)1-remmers, waaronder pembrolizumab, is tot op heden in Europa geregistreerd voor

de behandeling van gemetastaseerde TNBC. Dit geldt ook voor de CTLA4-remmers, waaronder ipilimumab en duale immunotherapie. De beroepsgroep (cieBOM) heeft deze (combinatie van-) middelen niet beoordeeld. CTLA4-remmer is niet opgenomen in de ESMO behandelrichtlijn. Ook duale immunotherapie met een PD-(L)1- en CTLA4-remmer is niet in de ESMO behandelrichtlijn opgenomen.

Het is van belang om te vermelden dat de PD-L1 expressie als de enige, maar niet als de 'ideale' biomarker voor immunotherapie wordt beschouwd. In het algemeen geldt dat het effect van immunotherapie hoger is bij PD-L1 positieve tumoren. Het is echter ook bekend bij diverse tumortypen, dat een effect van immunotherapie gezien kan worden in een ongeselecteerde populatie, dus ongeacht de PD-(L)-1 status en dus ook bij een PD-L1 negatieve status. PD-L1 expressie wordt bepaald door middel van immunohistochemische kleuring. Hiervan is bekend dat er meerdere factoren kunnen zijn die de predictieve waarde van de biomarker bepalen. Bijvoorbeeld is bekend dat een tumorbiopsie niet representatief hoeft te zijn (vals negatieve PD-L1 uitslag), en dat er variatie is in de reproduceerbaarheid. Daarnaast zijn er verschillende testen voor de verschillende geneesmiddelen wat de vergelijkbaarheid tussen studies compliceert.

MSI-high en Tumor Mutational Burden-High Cancer (TMB-h) [ $>10$  mutations/megabase (mut/Mb)]  
Onlangs heeft de EMA een positief advies afgegeven voor pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met niet-operabele of gemetastaseerde colorectaal kanker met een MSI-H of mismatch repair deficiënt (dMMR.) status op basis van de KEYNOTE-177 studie. In Amerika, maar niet in Europa, is pembrolizumab voorwaardelijk geregistreerd voor de tumoragnostische (ongeacht het tumortype) behandeling van solide tumoren met High Microsatellite Instability (MSI-H) of Tumor Mutational Burden-High Cancer (TMB-H) [ $>10$  mutations/megabase (mut/Mb)] bij patiënten met progressie op eerdere behandeling en waarvoor geen beschikbare behandelopties bestaan. Dit is gebaseerd op fase 2 niet-gerandomiseerde enkel-armige studies in diverse nietcolorectale tumoren, waaronder de KEYNOTE-158 studie. Er bestaat in de ESMO richtlijn geen consensus over de tumoragnostische toepassing van anti-PD-(L)1 immunotherapie bij vergevorderde borstkanker met MSI-H tumoren. De beoordeling van de effectiviteit en de plaatsbepaling in het Nederlandse behandelarsenaal wordt gecompliceerd doordat in de KEYNOTE MSI-H studies (KEYNOTE -016, 164, 012, 028, en 158) pembrolizumab toegediend is aan slechts twee patiënten met (tevens PD-L1 positieve) borstkanker. Daarnaast was er geen controlegroep en werden de relevante uitkomstmaten progressievrije overleving of algehele overleving niet primair bestudeerd. Derhalve is de effectiviteit van pembrolizumab bij niet-colorectale MSI-H tumoren, waaronder het gemetastaseerde triple negatieve borstkanker, onbekend en niet nader te bepalen. Bijgevolg is dat er geen behandelindicatie voor pembrolizumab bij gemetastaseerd TNBC met MSI-H in de Nederlandse richtlijn is opgenomen. Ook de cieBOM heeft geen uitspraak gedaan over de pembrolizumab in de behandeling van MSI-H tumoren of TMB-H tumoren bij TNBC.

#### Vitamine C

Hoog gedoseerde intraveneuze vitamine C maakt geen deel uit van de Nederlandse behandelrichtlijnen. Een hoog gedoseerde intraveneuze toediening van vitamine C wordt afgeraden in de internationale consensus richtlijn van de ESMO vanwege (op zijn hoogst) geen effectiviteit.

#### Literatuursearch

Om de vraag te beantwoorden of duale immunotherapie met pembrolizumab en ipilimumab in de voorliggende casus voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk is er bewijs nodig over de inzet van deze behandeling vergeleken met de standaardbehandeling bij deze specifieke patiëntengroep mTNBC met een oligometastase in de hersenen en extracraniele ziekte. De standaardbehandeling volgens de Nederlandse richtlijn is optimale ondersteunende (symptomatische)behandeling óf (actieve) therapie in de vorm van chemotherapie indien de conditie van de patiënt het toelaat. Chemotherapie kan overwogen worden indien sprake is van hersenmetastasering met extracraniele ziekte (zoals in het geval van verzoekster), of als actieve behandeling van oligometastase in de hersenen niet (meer) mogelijk is. Bij verzoekster is gekozen voor actieve behandeling. Derhalve is de (standaard)behandeling waarmee vergeleken werd chemotherapie (investigators choice). Er werd gezocht op duale immunotherapie met pembrolizumab en ipilimumab en daarnaast op pembrolizumab monotherapie en ipilimumab monotherapie.



Op basis van het dossier kan namelijk geconcludeerd worden dat gezien de aanwezigheid van extracraniële (long)metastasering naast de hersenmetastasering, verzoekster redelijkerwijs in aanmerking kwam voor een vorm van systemische behandeling.

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek is op 22 april 2021 een literatuursearch gedaan in Pubmed naar publicaties over pembrolizumab eventueel in combinatie met ipilimumab bij de behandeling van gemetastaseerde tripel negatieve borstkanker. Omdat rekening werd gehouden met het feit dat er mogelijk weinig tot geen literatuurgegevens voor een directe vergelijking (RCT's) beschikbaar zijn, specifiek in deze patiëntengroep met naar hersengemetastaseerde ziekte, is gezocht naar immunotherapie in TNBC in de gemetastaseerde setting ongeacht de lokalisatie en ongeacht of er sprake is van oligo-gemetastaseerde ziekte. De gevonden studies zijn gescreend op de beoogde patiëntenpopulatie, dat wil zeggen patiënten met gemetastaseerd TNBC met hersenmetastasen en extracraniële ziekte. Tevens is gescreend of sprake is van een ongeselecteerde studiepulatie (dat wil zeggen inclusie ongeacht PD-L1 status) om de waarde van de PD-L1 status in de selectie van TNBC patiënten voor behandeling van immunotherapie te beoordelen.

#### Zoekresultaten: pembrolizumab en ipilimumab

De zoekstrategie leverde 18 publicaties op. Het betroffen twee gerandomiseerde klinische studies (RCTs). Omdat rekening werd gehouden met dat er weinig tot geen studies zijn in de patiëntenpopulatie specifiek met hersenmetastasen werden de studiepulaties van deze twee publicaties vervolgens gescreend op de beoogde patiëntenpopulatie, dat wil zeggen patiënten met gemetastaseerd tripel negatieve borstkanker met hersenmetastasen en extracraniële ziekte. De overige studies betreffen veelal studies in een ongeselecteerde studiepulatie. Deze studies zouden ons kunnen informeren over de nieuwste inzichten aangaande effectiviteit van immunotherapie bij PD-L1 negatieve status. De studies zijn echter uitgesloten omdat het enkel-armige (niet vergelijkende) studies betreffen waardoor de studies niet relevant zijn voor beantwoording van voorliggende vraag over de stand van de wetenschap en de praktijk.

#### Combinatietherapie/duale immunotherapie

In geen van de RCT's werd het behandelings-effect van duale immunotherapie met pembrolizumab en ipilimumab onderzocht in patiënten met gemetastaseerd TNBC; derhalve zijn er ook geen gegevens voor duale therapie specifiek in de populatie patiënten met hersenmetastasen en extracraniële ziekte. In de enige studie waarin pembrolizumab werd onderzocht als combinatie therapie in de eerste lijn, is de KEYNOTE-355 studie. Dit is een studie naar het effect van pembrolizumab toegevoegd aan chemotherapie. De rationale van de combinatie met chemotherapie is dat de gevoeligheid voor immunotherapie mogelijk vergroot wordt door chemotherapie. Daarnaast is in het geval van ernstige symptomatologie en/of hoge tumorload, zoals in voorliggende casus, snelle symptomatische behandeling geboden wat kan worden bereikt met chemotherapie. De KEYNOTE-355 studie onderzocht pembrolizumab met chemotherapie ten opzichte van chemotherapie-alleen (met placebo) bij patiënten met gemetastaseerde TNBC (n = 566). Zes procent van de totale studiepulatie had hersenmetastasen. Bij patiënten met een PD-L1 expressie van > 10% was er sprake van een verschil in een mediane progressievrije overleving van vier maanden ten gunste van de pembrolizumab-chemotherapie arm. Gegevens over de algehele overleving zijn nog niet gepubliceerd. De onderzochte combinatie van pembrolizumab met chemotherapie behandeling komt echter niet overeen met de combinatie van pembrolizumab met ipilimumab zoals in voorliggende casus is toegediend (zie rationale combinatie van immunotherapie met chemotherapie). Bovendien heeft verzoekster een negatieve PD-L1 status (expressie van 0%).

#### Monotherapie met pembrolizumab of ipilimumab

Eén RCT, de KEYNOTE-119 studie, beschrijft het behandelings-effect van pembrolizumab monotherapie ten opzichte van het effect van chemotherapie in patiënten met gemetastaseerde TNBC die ziekteprogressie vertoonden na eerdere eerste of tweede behandellijn in de gemetastaseerde fase, ongeacht de PD-L1 status. Er was geen gunstig effect van pembrolizumab ten opzichte van chemotherapie op de algehele overleving. In voorliggende beoordeling werd pembrolizumab echter ingezet als eerstelijnsbehandeling en niet na progressie op eerdere behandellijnen in

de gemetastaseerde setting. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden naar het behandelingseffect van ipilimumab monotherapie bij deze indicatie.

#### Discussie en conclusie pembrolizumab en of ipilimumab

Uit de beoordeling volgt dat er op basis van de beschikbare literatuur geen onderbouwing is voor duale immunotherapie met pembrolizumab en ipilimumab, als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met TNBC met hersenmetastasen en extracraniële ziekte. De best beschikbare evidence voor pembrolizumab combinatietherapie is pembrolizumab toegevoegd aan chemotherapie - en niet aan ipilimumab - in PD-L1 positieve patiënten. In deze context is ook het recente negatieve advies van de cieBOM relevant omtrent de toepassing atezolizumab, een andere PD-(L)1 remmer, in combinatie met nab-paclitaxel bij patiënten met gemetastaseerde TNBC met PD-L1-positieve status (>1%). Gelet op dit negatieve advies is het aannemelijk dat voor andere PD-(L)1 remmers, zoals pembrolizumab in combinatie met chemotherapie, eenzelfde (negatieve) effect is te verwachten. Eveneens kan geconcludeerd worden dat er geen literatuurgegevens beschikbaar zijn ter onderbouwing van monotherapie met pembrolizumab of ipilimumab als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met TNBC met hersenmetastasen en extracraniële ziekte. Tot slot: zoals toegelicht in de beschrijving van de richtlijnen, is de effectiviteit van tumoragnostische behandeling met pembrolizumab bij het gemetastaseerde TNBC met MSI-H mutatie niet nader te bepalen.

#### Intraveneus hoog gedoseerde vitamine C

Het Zorginstituut heeft op 21 april 2021 een aparte search gedaan voor de toepassing van intraveneus vitamine C, als toevoeging aan de systemische oncologische behandeling bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. De zoekstrategie leverde 23 publicaties op. Het betreffen retrospectieve observationele cohort studies. Geen van deze studies betreft een gerandomiseerde vergelijkende klinische studie; een RCT is de vereiste studieopzet voor de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk.

Een retrospectieve observationele cohort studie naar de effecten en veiligheid van intraveneus toegediend vitamine C in combinatie met chemotherapie bij patiënten met gevorderde TNBC plaatst mogelijke positieve effecten van vitamine C op bijwerkingen van chemotherapie. Terecht concluderen de auteurs dat prospectieve gerandomiseerde klinische studies nodig zijn om het effect van intraveneus toegediende vitamine C vast te stellen.

#### Discussie en conclusie vitamine C

Uit de beoordeling volgt dat er voor hoog gedoseerde intraveneuze toegediende vitamine C als toevoeging aan de systemische oncologische behandeling op basis van de beschikbare literatuur geen onderbouwing is in de behandeling voor patiënten met gemetastaseerde TNBC met hersenmetastasen en extracraniële ziekte.

#### Conclusie

Op basis van het literatuuronderzoek en de verschillende richtlijnen kan niet geconcludeerd worden dat duale immunotherapie met pembrolizumab en ipilimumab als eerstelijnsbehandeling bij het gemetaseerd TNBC voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ook monotherapie van de afzonderlijke middelen voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarnaast voldoet hoog gedoseerde intraveneuze toegediende vitamine C als toevoeging aan de systemische oncologische behandeling ook niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling verzoekster met duale immunotherapie, alsook monotherapie met pembrolizumab en ipilimumab, en de intraveneuze toediening van hoog gedoseerde vitamine C komt daarom niet in aanmerking voor vergoeding ten laste van de basisverzekering. (...)"

## 4. Geschil

- 4.1. Verzoekers hebben aan de commissie gevraagd te beslissen dat de ziektekostenverzekeraar is gehouden een vergoeding toe te kennen van € 4.376,23 in verband met de op 26, 27 en 28 oktober 2020 ondergane immunotherapie op basis van pembrolizumab, ipilimumab en hoge doses vitamine C in het ziekenhuis in Istanbul, Turkije.

4.2. De ziektekostenverzekeraar heeft verweer gevoerd tegen dit verzoek.

5. Bevoegdheid van de commissie

5.1. De commissie is bevoegd van het geschil kennis te nemen en daarover bindend advies uit te brengen, zowel ten aanzien van de zorgverzekering als ten aanzien van de aanvullende ziektekostenverzekering. Dit blijkt uit artikel 14 van de algemene voorwaarden van de zorgverzekering en de aanvullende ziektekostenverzekering.

6. Beoordeling

6.1. De relevante bepalingen uit de Zorgverzekeringswet (Zvw), het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) over geneeskundige zorg zijn vermeld in de bijlage bij dit bindend advies. Daarnaast is artikel 13, eerste lid, van het Nederlands-Turks Verdrag inzake sociale zekerheid hierin opgenomen. Verder zijn hierin de toepasselijke verzekeringsvoorwaarden vermeld. De bijlage maakt deel uit van het bindend advies.

6.2. Uit de verklaring van de behandelend arts volgt dat verzekerde zich tot een medisch specialist in het ziekenhuis te Istanbul heeft gewend met klachten van duizeligheid en hoesten. Nadien is beeldvormend onderzoek uitgevoerd door middel van een CT-scan en een MRI-scan en is vastgesteld dat de kanker is uitgezaaid naar de hersenen en de longen. Vervolgens heeft een operatie plaatsgevonden waarbij een hersentumor is verwijderd. Daarna is immunotherapie gestart, waarbij een combinatie van ipilimumab en pembrolizumab is toegediend en ook hoge doses vitamine C. De immunotherapie is gestart op 23 september 2020. Uit de stukken in het dossier volgt dat verzekerde aanspraak wenste te maken op vergoeding van de kosten van immunotherapie en de behandeling met vitamine C en dat in dit verband totaal € 4.376,23 bij de ziektekostenverzekeraar is gedeclareerd. Partijen verschillen van mening over het antwoord op de vraag of de ziektekostenverzekeraar is gehouden de gedeclareerde zorg te vergoeden.

**Nederlands-Turks Verdrag inzake sociale zekerheid**

6.3. De commissie overweegt dat artikel 13, eerste lid, van het Nederlands-Turks Verdrag inzake sociale zekerheid aanspraak biedt op vergoeding van de kosten van zorg gedurende een tijdelijk verblijf indien de gezondheidstoestand van de verzekerde onmiddellijke geneeskundige behandeling noodzakelijk maakt. Om hiervan gebruik te kunnen maken had verzekerde het zogenoemde formulier N/Tur 111-formulier moeten tonen aan de zorgaanbieder. De zorgaanbieder kon in dat geval de kosten declareren bij het Turkse uitvoeringsorgaan, voor zover deze kosten althans onder de dekking van de plaatselijke sociale ziektekostenverzekering vallen. Verzekerde heeft van deze weg geen gebruik kunnen of willen maken. Het is niet aan de commissie achteraf te beoordelen of, en zo ja tot welk bedrag, de kosten eventueel op basis van de Turkse sociale ziektekostenverzekering hadden moeten worden vergoed. Dit betekent dat de onderhavige beoordeling beperkt blijft tot die aan de hand van de voorwaarden van de zorgverzekering en de aanvullende ziektekostenverzekering.

**Zorgverzekering**

6.4. Gelet op de standpunten die partijen hebben ingenomen, dient de commissie te beoordelen of de door verzekerde ondergane behandeling, te weten duale immunotherapie met pembrolizumab en ipilimumab als eerstelijnsbehandeling bij het gemetastaseerd TNBC, in combinatie met de toediening van hoge doses vitamine C, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als bedoeld in artikel 2, vijfde lid, van de voorwaarden van de zorgverzekering. De commissie neemt hierbij het arrest van de Hoge Raad van 30 maart 2018 (ECLI:NL:HR:2018:469) tot uitgangspunt.



-  6.5. Met de 'stand van de wetenschap en praktijk' is bedoeld dat die zorg verzekerd moet zijn die de betrokken beroepsgroep rekent tot het aanvaarde arsenaal van medische onderzoeks- en behandelingsmogelijkheden. Daarbij zijn zowel de stand van de medische wetenschap als de mate van acceptatie in de medische praktijk belangrijke graadmeters. Het gaat om de zorg die door de internationale medische wetenschap voldoende beproefd en deugdelijk is bevonden.
-  6.6. De commissie heeft het Zorginstituut verzocht om een advies. Het uitbrengen van een dergelijk advies behoort tot de wettelijke taak van het Zorginstituut (artikel 114, derde en vierde lid, Zvw). Het advies van het Zorginstituut is niet bindend. Een afwijking van het standpunt van het Zorginstituut zal echter deugdelijk moeten worden gemotiveerd.
-  6.7. Het Zorginstituut neemt bij de beoordeling alle relevante gegevens in aanmerking: literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gezaghebbende meningen van specialisten. Om deze gegevens te beoordelen is zogeheten 'evidence based medicine' het leidende principe. Als uit kwalitatief verantwoorde studies (Randomized Controlled Trials) blijkt dat de behandeling een (meer)waarde heeft ten opzichte van de behandeling die tot nog toe de voorkeur had in de internationale kring van de beroepsgenoten, wordt de nieuwe behandeling als effectief beschouwd. Als geen studies van voldoende niveau zijn gepubliceerd, kan het Zorginstituut zijn oordeel baseren op bewijs van lagere orde. Daarbij kan worden gedacht aan gezaghebbende meningen van medisch specialisten of richtlijnen van de betrokken beroepsgroep. Deze beoordelingswijze stemt overeen met de bedoeling van de wetgever.
-  6.8. Het Zorginstituut heeft een beoordeling uitgevoerd met betrekking tot de door verzekerde ondergane behandelingen. Het advies van 12 mei 2021 bevat de uitkomst hiervan. Daarin komt het Zorginstituut tot de conclusie dat duale immunotherapie met pembrolizumab en ipilimumab als eerstelijnsbehandeling bij het gemetastaseerd TNBC, in combinatie met de toediening van hoge doses vitamine C, niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De commissie ziet geen reden van het advies van het Zorginstituut af te wijken en neemt de conclusies hieruit over. Dit betekent dat verzoekers geen aanspraak kunnen maken op vergoeding van de ter zake gedeclareerde kosten ten laste van de zorgverzekering.

#### **Aanvullende ziektekostenverzekering**

-  6.9. De aanvullende ziektekostenverzekering biedt geen dekking voor geneeskundige zorg in het buitenland, zodat het verzoek niet op grond van deze verzekering kan worden toegewezen.
-  6.10. Dit leidt tot de navolgende beslissing.

#### **7. Bindend advies**

-  7.1. De commissie wijst het verzoek af.

Zeist, 1 juli 2021

L. Ritzema

# BIJLAGEN

1. Polisvoorwaarden

2. Nationale wet- en regelgeving  
(bron: <https://wetten.overheid.nl/zoeken>)

3. Europese wet- en regelgeving  
(bron: <https://eur-lex.europa.eu/homepage.html?locale=nl>)

---

## Besluit zorgverzekering

---

### Artikel 2.1

1. De zorg en overige diensten, bedoeld in artikel 11, eerste lid, onderdeel a, van de wet omvatten de vormen van zorg of diensten die naar inhoud en omvang zijn omschreven in de artikelen 2.4 tot en met 2.15, met uitzondering van vormen van zorg of diensten die voor de verzekerden kunnen worden bekostigd op grond van een wettelijk voorschrift.
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.
3. Onverminderd hetgeen is bepaald in de artikelen 2.4 tot en met 2.15, heeft de verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.
4. Onder de zorg en overige diensten, bedoeld in het eerste lid, valt niet forensische zorg als bedoeld in artikel 1.1, tweede lid, van de Wet forensische zorg of forensische zorg als aangemerkt in of krachtens een algemene maatregel van bestuur.
5. In afwijking van het tweede lid vallen onder de zorg en overige diensten, bedoeld in de artikelen 2.4, 2.8 of 2.9, ook de zorg en diensten die bij ministeriële regeling zijn aangewezen onder de daarbij geregelde voorwaarden en gedurende een daarbij aan te geven termijn van maximaal zeven jaar, voor zover er sprake is van verantwoorde zorg en diensten.
6. De zorg en diensten, bedoeld in het eerste lid, omvatten niet geestelijke gezondheidszorg als bedoeld in artikel 10.2, eerste lid, van de Jeugdwet aan jeugdigen als bedoeld in artikel 1.1 van die wet.

### Artikel 2.4

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, met dien verstande dat:
  - a. de zorg niet omvat:
    - 1°. het vaccineren ten behoeve van grieppreventie;
    - 2°. de combinatietest, de niet-invasieve prenatale test en de invasieve diagnostiek voor zwangere vrouwen die hiervoor geen medische indicatie hebben, met dien verstande dat:
      - ingeval van een niet-invasieve prenatale test onder een medische indicatie ook wordt verstaan het uit een combinatietest blijken van een aanmerkelijke kans op een foetus met een chromosoomafwijking;
      - ingeval van invasieve diagnostiek onder een medische indicatie ook wordt verstaan het uit een combinatietest of een niet-invasieve prenatale test blijken van een aanmerkelijke kans op een foetus met een chromosoomafwijking;
    - 3°. de vierde of volgende in-vitrofertilisatiepoging per te realiseren zwangerschap, nadat drie pogingen zijn geëindigd tussen het moment dat een follikelpunctie is geslaagd en het moment dat er sprake is van een doorgaande zwangerschap van tien weken te rekenen vanaf het moment van de follikelpunctie en indien de implantatie van gecryopreserveerde embryo's niet heeft geleid tot een doorgaande zwangerschap van negen weken en drie dagen te rekenen vanaf de implantatie;
    - 4°. de eerste en tweede in-vitrofertilisatiepoging bij een verzekerde jonger dan achtendertig

- jaar, indien er meer dan één embryo wordt teruggeplaatst;
- 5°. vruchtbaarheidsgelateerde zorg, indien de verzekerde vrouw drieënveertig jaar of ouder is, behoudens voor zover het een in-vitrofertilisatiepoging betreft die reeds is aangevangen voordat de verzekerde vrouw de leeftijd van drieënveertig jaar heeft bereikt;
- 6°. zorg zoals tandarts-specialisten plegen te bieden;
- b. behandeling van plastisch-chirurgische aard slechts onder de zorg valt indien die strekt tot correctie van:
- 1°. afwijkingen in het uiterlijk die gepaard gaan met aantoonbare lichamelijke functiestoornissen;
- 2°. verminkingen die het gevolg zijn van een ziekte, ongeval of geneeskundige verrichting;
- 3°. verlamde of verslakte bovenoogleden, indien de verlamming of verslapping een ernstige gezichtsveldbeperking tot gevolg heeft dan wel het gevolg is van een aangeboren afwijking of een bij de geboorte aanwezige chronische aandoening;
- 4°. de volgende aangeboren misvormingen: lip-, kaak- en gehemelte spleten, misvormingen van het benig aangezicht, goedaardige woekeringen van bloedvaten, lymfevaten of bindweefsel, geboortevlekken of misvormingen van urineweg- en geslachtsorganen;
- 5°. primaire geslachtskenmerken bij een vastgestelde transsexualiteit;
- c. transplantaties van weefsels en organen slechts tot de zorg behoren indien de transplantatie is verricht in een lidstaat van de Europese Unie, in een staat die partij is bij de Overeenkomst betreffende de Europese Economische Ruimte of in een andere staat indien de donor woonachtig is in die staat en de echtgenoot, de geregistreerde partner of een bloedverwant in de eerste, tweede of derde graad van de verzekerde is.

2. Bij ministeriële regeling kunnen vormen van zorg worden uitgezonderd.

## ARTIKEL 2 - DE GRONDSLAG VAN UW ZORGVERZEKERING

### LID 1 DE BASIS

Deze zorgverzekering is gebaseerd op:

- a. de Zorgverzekeringswet (Zvw);
- b. het Besluit zorgverzekering;
- c. de Regeling zorgverzekering;
- d. de Wet langdurige zorg (Wlz);
- e. de toelichtingen op deze wet- en regelgeving;
- f. het aanvraagformulier dat u heeft ingevuld.

Wij leggen de zorgverzekering vast in de polis en stellen deze polis jaarlijks aan u ter beschikking. Op het polisblad staat wie de verzekeringnemer en eventuele verzekerde(n) zijn.

### LID 2 INTERPRETATIEVERSCHILLEN

Hoewel wij de polisvoorwaarden zo volledig en nauwkeurig mogelijk hebben geformuleerd, kunnen meningsverschillen ontstaan over de uitleg. In die situaties is de tekst van de relevante geldende wet- en regelgeving doorslaggevend.

### LID 3 DE VERZEKERINGSPAS

Bij inschrijving ontvangen alle verzekerden die op het polisblad zijn genoemd, een eigen verzekeringspas. Op vertoon van deze pas kunt u terecht bij zorgaanbieders die zorg verlenen waar u volgens de polisvoorwaarden aanspraak op maakt. Op de achterzijde van de pas vindt u de EHIC (zie ook de Inleiding).

### LID 4 AARD VAN UW ZORGVERZEKERING

Uw zorgverzekering is een combinatieverzekering. Dit betekent dat u recht heeft op vergoeding van de kosten van zorg (zie verder onder “Hoogte van de vergoeding”) en volledig vrij bent in de keuze van zorgaanbieder. Wel contracteren wij zoveel mogelijk zorgaanbieders om afspraken te maken over de te leveren kwaliteit en de prijs voor de behandeling. Op die manier dragen wij bij aan de betaalbaarheid en daarmee de toegankelijkheid van de Nederlandse gezondheidszorg. In onze polisvoorwaarden maken wij ten aanzien van onze vergoedingen daarom een onderscheid tussen zorg die wordt verleend door een gecontracteerde zorgaanbieder en zorg die verleend wordt door een niet-gecontracteerde zorgaanbieder. Als u naar een zorgaanbieder gaat met wie wij een overeenkomst hebben voor die behandeling, betalen wij onze vergoeding rechtstreeks uit aan de zorgaanbieder en ontvangt u geen nota. Als u naar een niet-gecontracteerde zorgaanbieder gaat dan dient u zelf de nota aan uw zorgaanbieder te voldoen en betalen wij vervolgens - nadat u de nota bij ons heeft ingediend - aan u de door ons vastgestelde vergoeding uit. Als een niet-gecontracteerde zorgaanbieder een tarief in rekening brengt dat hoger is dan de door ons vastgestelde vergoeding, dan krijgt u dus niet het volledige bedrag vergoed. Voor al onze vergoedingen verwijzen wij u naar onze website.

Zie [www.dsw.nl/consumenten/zorgverzekering/zorgverleners](http://www.dsw.nl/consumenten/zorgverzekering/zorgverleners) voor het ‘overzicht zorgverleners’ met wie wij afspraken hebben gemaakt. Eventuele eigen bijdragen kunnen niet bij ons worden gedeclareerd.



**LID 5      INHOUD EN OMVANG VAN ZORG**

In deze polisvoorwaarden is omschreven voor welke zorg u recht heeft op vergoeding. De inhoud en omvang van deze zorg wordt 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.

U heeft recht op zorg waarop u naar inhoud en omvang redelijkerwijs bent aangewezen. Dit wordt mede bepaald op basis van doelmatigheid en doeltreffendheid. Daarnaast mag de zorg of dienst niet onnodig kostbaar en/of onnodig gecompliceerd zijn.

Onder de zorg en diensten vallen ook de zorg en diensten die door de wetgever voorwaardelijk zijn toegelaten tot het verzekerde pakket. Welke zorg en diensten voorwaardelijk zijn toegelaten tot het verzekerde pakket is nader omschreven in artikel 19 van deze polisvoorwaarden.

**ARTIKEL 3 - WERKGEBIED**

De zorgverzekering wordt overeengekomen met of voor verzekeringsplichtigen woonachtig in Nederland en met of voor verzekeringsplichtigen die in het buitenland wonen. In de Zorgverzekeringswet is nader omschreven wie verzekeringsplichtig is.

**ARTIKEL 4 - BEGIN VAN DE ZORGVERZEKERING****LID 1      DATUM VAN INGANG VAN DE VERZEKERING**

Als u bij ons uw zorgverzekering afsluit, doet u dat voor de periode van één jaar (van 1 januari tot en met 31 december). Voordat de zorgverzekering voor de eerste keer ingaat moeten wij een volledig ingevuld verzoek voor een zorgverzekering hebben ontvangen. De zorgverzekering waar deze polisvoorwaarden op van toepassing zijn gaat in op 1 januari 2020.

**LID 2      ALTERNATIEVE INGANGSDATUM**

Als u op het moment van aanvragen nog bij een andere zorgverzekeraar verzekerd bent en u in uw verzoek heeft aangegeven dat u de zorgverzekering op een latere datum wilt laten ingaan, gaat de zorgverzekering op die latere datum in.

**LID 3      VERZEKERD MET TERUGWERKENDE KRACHT**

Er zijn twee situaties waarin wij u met terugwerkende kracht kunnen inschrijven:

- a. als u de zorgverzekering binnen vier maanden nadat een verzekeringsplicht voor het eerst ontstaat bij ons aanvraagt. Als ingangsdatum geldt dan de dag waarop de verzekeringsplicht ontstaat.
- b. als u de zorgverzekering bij ons aanvraagt binnen een maand nadat uw zorgverzekering bij een andere verzekeraar is beëindigd. Uw zorgverzekering gaat dan bij ons in op de eerste dag nadat uw oude zorgverzekering is geëindigd.

**LID 4      AANMELDING INTREKKEN (HERROEPEN)**

U kunt een zorgverzekering herroepen die u via internet heeft aangevraagd en gesloten. Vul daartoe binnen 14 dagen na bevestiging van de aanmelding, het contactformulier in op [www.dsw.nl](http://www.dsw.nl). Vermeld hierin het BSN van degene die de overeenkomst heeft aangevraagd en geef daarbij aan dat u de via internet gesloten verzekeringsovereenkomst wilt beëindigen.

---

## **Verdrag tussen het Koninkrijk der Nederlanden en de Republiek Turkije inzake sociale zekerheid, Ankara, 05-04-1966**

---

### **Artikel 13**

1. Een werknemer of een met hem gelijkgestelde die aangesloten is bij een orgaan van een der Verdragsluitende Partijen en woonachtig is op het grondgebied van die Partij, heeft recht op prestaties gedurende een tijdelijk verblijf op het grondgebied van de andere Verdragsluitende Partij, wanneer zijn gezondheidstoestand onmiddellijke geneeskundige behandeling met inbegrip van opname in een ziekenhuis, noodzakelijk maakt.
2. Een werknemer of een met hem gelijkgestelde, die recht op prestaties heeft verkregen ten laste van een orgaan van een der Verdragsluitende Partijen en die op het grondgebied van die Partij woonachtig is, behoudt dat recht indien hij zijn woonplaats naar het grondgebied van de andere Verdragsluitende Partij overbrengt; vóór de overbrenging moet de werknemer echter toestemming hebben van het bevoegde orgaan dat deze slechts kan weigeren op advies van een geneeskundige van dit orgaan die vastgesteld heeft dat de gezondheidstoestand van de werknemer de overbrenging van de woonplaats naar het grondgebied van de andere Verdragsluitende Partij verhindert.
3. Wanneer een werknemer of een met hem gelijkgestelde overeenkomstig de bepalingen van de vorige leden recht heeft op prestaties, worden de verstrekkingen gedaan door het orgaan van zijn verblijfplaats of van zijn nieuwe woonplaats overeenkomstig de bepalingen van de wettelijke regeling welke door dat orgaan wordt toegepast, in het bijzonder wat betreft de omvang en de wijze van de verstrekking; de periode gedurende welke deze verstrekkingen worden verleend is evenwel gelijk aan die voorzien in de wettelijke regeling van het bevoegde land.
4. In de gevallen, bedoeld in het eerste en tweede lid van dit artikel, worden prothesen, kunstmiddelen van grotere omvang en andere belangrijke verstrekkingen, behalve in onmiskenbare spoedgevallen, slechts verschaft als het bevoegde Orgaan daartoe machtiging heeft verleend.
5. In de gevallen, bedoeld in het eerste en tweede lid van dit artikel, worden de uitkeringen overeenkomstig de wettelijke regeling van het bevoegde land verleend.

Deze uitkeringen kunnen, volgens in een administratief akkoord te stellen regelen, voor rekening van het bevoegde orgaan door het orgaan van het andere land worden uitbetaald.

6. De bepalingen van de vorige leden zijn van overeenkomstige toepassing op de gezinsleden, wanneer zij tijdelijk op het grondgebied van de andere Verdragsluitende Partij verblijven of wanneer zij hun woonplaats overbrengen naar het grondgebied van de andere Verdragsluitende Partij, nadat zij ziek of zwanger zijn geworden.