



201901352

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)  
T.a.v. de heer  
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**

2019061295

Datum 9 december 2019  
Betreft Definitief advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**  
2019047959

**Onze referentie**  
2019061295

**Uw referentie**  
201901352

**Uw brieven van**  
26 september en  
28 november 2019

Geachte heer

Hierbij bevestig ik de ontvangst van het verslag van de hoorzitting en de pleitnota.

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

U heeft het Zorginstituut gevraagd om u te informeren over de mogelijkheid de behandeling in geschil voorwaardelijk toe te laten. Het Zorginstituut merkt hierover het voldoende op. Begin 2019 is de voorwaardelijke toelating vervangen voor de Subsidieregeling veelbelovende zorg.<sup>1</sup> Het is daarom niet meer mogelijk om een behandeling voorwaardelijk toe te laten. Het Zorginstituut kan u wel informeren over de Subsidieregeling veelbelovende zorg. Het doel van deze regeling is het versnellen van de toegang van de patiënt tot potentieel veelbelovende zorg.

Via de regeling veelbelovende zorg is het mogelijk tijdelijke financiering voor behandelingen te krijgen die qua (kosten)effectiviteit veelbelovend lijken maar nog niet uit het basispakket worden vergoed omdat de effectiviteit nog niet bewezen is. Onderzoekers kunnen hiervoor een subsidieaanvraag indienen. Uit deze aanvraag moet duidelijk worden dat binnen de subsidieperiode onderzoeksgegevens van voldoende kwaliteit worden verzameld over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de nieuwe behandeling ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling(en) in Nederland. Na het verkrijgen van de onderzoeksresultaten beoordeelt het Zorginstituut op basis van alle gepubliceerde onderzoeksresultaten binnen 6 maanden of de betreffende zorg voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en of de relatieve (meer)kosten acceptabel zijn.

<sup>1</sup>Te raadplegen via: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0041816/2019-02-01>

Patiënten die deelnemen aan het onderzoek in de interventie-arm (= behandeling met de nieuwe interventie) komen in aanmerking voor financiering van de zorg. De zorg wordt alleen vergoed tijdens deelname aan het onderzoek.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I

Meer informatie over de Subsidieregeling veelbelovende zorg kunt u vinden op de website van het Zorginstituut:

**Datum**  
9 december 2019

<https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/veelbelovende-zorg>

**Onze referentie**  
2019061295

Het Zorginstituut kan in het kader van dit geschil geen uitspraken doen of onderzoek naar PSMA in aanmerking komt voor subsidie op grond van de regeling veelbelovende zorg. Dit is ook niet relevant voor de beoordeling van het geschil. Verzoeker wordt al behandeld met PSMA. De behandeling voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en komt daarom niet voor vergoeding in aanmerking.

U heeft het Zorginstituut ook gevraagd of redelijkerwijs kan worden verwacht dat een dubbelblind onderzoek wordt gedaan naar PSMA. Om voor vergoeding in aanmerking te komen dient een behandeling o.a. te voldoen aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut kan geen uitspraken doen over nog lopend onderzoek en over de vraag of vergelijkend onderzoek naar verwachting zal (moeten) plaatsvinden. Zo waarborgt het Zorginstituut haar onafhankelijkheid.

Om te bepalen of zorg aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' voldoet, volgt het Zorginstituut de principes van evidence based medicine (geneeskunde op basis van bewijs). Bij deze methode gaat het om het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruikmaken van het best beschikbare bewijsmateriaal met een zo hoog mogelijke bewijskracht. Met betrekking tot de behandeling in geschil heeft het Zorginstituut in het voorlopig advies opgemerkt dat er op dit moment drie prospectieve studies lopende zijn: een fase 1 studie en 2 gecontroleerde studies (d.w.z. gerandomiseerde vergelijkende studies). Het Zorginstituut gebruikt voor de beoordeling van de 'stand van de wetenschap en praktijk' echter alleen gepubliceerde en peer-reviewed literatuur en doet geen uitspraak over nog lopend onderzoek. Op basis van de huidige wetenschappelijke literatuur voldoet onderhavige behandeling niet aan de stand van wetenschap en praktijk.

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Hoogachtend,





Zorginstituut Nederland

201901352  
Judl.

31 OKT. 2019

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van  
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)  
T.a.v. de heer  
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**

2019052963

Datum 30 oktober 2019  
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**  
2019047959

**Onze referentie**  
2019052963

**Uw referentie**  
201901352

**Uw brief van**  
26 september 2019

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 26 september 2019 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van een PSMA behandeling in de Zentralklinik te Bad Berka, Duitsland.

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 30 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 verzoeker 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 verzoeker**

Verzoeker heeft bij verweerder een aanvraag ingediend tot vergoeding van een PSMA behandeling vanwege een gemetastaseerd castratie refractair prostaatcarcinoom (CRPC) welke was ontstaan 1 jaar na primaire behandeling van verzoeker. Verzoeker heeft deze behandeling op 30 januari 2019 ondergaan. Voorafgaand aan de behandeling werd vanwege het castratie refractaire stadium van het prostaatcarcinoom enzalutamide toegevoegd aan de hormonale behandeling met leuproreline. Verder adviseerde de behandelend arts in Nederland om chemotherapie te starten bij verdere progressie van de ziekte.



Verzoeker ziet chemotherapie echter als een laatste optie "met wat palliatief effect" en met slechts "een tijdelijk effect" (enkele maanden). Ondertussen is verzoeker gestopt met de hormonale behandeling vanwege de bijwerkingen. Verzoeker heeft gekozen voor de PSMA behandeling omdat er sprake is van een hoge Gleason score wat kan duiden op een agressieve tumor met beperkte levensverwachting. Daarnaast zijn andere hormonale geneesmiddelen geen optie volgens verzoeker omdat deze eveneens bijwerkingen hebben vanwege de anti-hormonale werking.

Zorginstituut Nederland  
Zorg I

Datum  
30 oktober 2019

Onze referentie  
2019052963

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van de PSMA behandeling afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat PSMA voor de behandeling van een gemetastaseerd CRPC niet voldoet 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'.<sup>1</sup> Het criterium bepaalt of een specifieke behandeling behoort tot het verzekerde pakket. Nadat is vastgesteld dat een behandeling als een verzekerde prestatie is aan te merken, dient te worden vastgesteld of een individuele verzekerde naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de prestatie.<sup>2</sup>

### **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 behandeling prostaatcarcinoom

Prostaatkanker is één van de meest voorkomende vormen van kanker bij mannen en de vijfde meest voorkomende kankersoort in Nederland. De behandeling kan bestaan uit een chirurgische castratie of hormonale geneesmiddelen die het testosteron onderdrukken (ook wel androgeen deprivatie of ADT genoemd). Het doel van ADT is om de testosteronconcentraties in het bloed te verlagen tot een niveau vergelijkbaar met dat wat behaald zou worden met chirurgische castratie. Prostaatkankercellen zijn voor hun groei namelijk afhankelijk van testosteron. Wanneer de tumor zich verder ontwikkelt en progressief is, ondanks onderdrukking van testosteron, is er sprake van een castratierefractair prostaatkanker.

Castratie refractair prostaatcarcinoom (CRPC) is de laatste fase van prostaatkanker. De ziekte is dan niet meer gevoelig (refractair) voor klassieke hormonale behandeling. Vaak is de ziekte al uitgezaaid. Behandelingen die in opzet genezend zijn, zijn dan niet meer mogelijk: behandeling vindt plaats in een palliatieve setting. Zonder actieve behandeling (medicamenteus) is de overleving meestal niet langer dan 12 tot 14 maanden. De overleving van mannen met CRPC is de afgelopen decennia wel verbeterd door de komst van nieuwe hormonale geneesmiddelen. Bij patiënten met een gemetastaseerd CRPC kan er feitelijk voor drie verschillende behandelingsmethoden (met vijf verschillende geregistreerde middelen) gekozen worden: een behandeling met chemotherapie (docetaxel),

---

<sup>1</sup> Art. 2.1 lid 2 Bzv

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

een behandeling met (nieuwe) hormonale middelen (abiraterone, enzalutamide, klassieke androgeen receptor blokker), of een behandeling met radionucliden (radium-223) in het geval van multipele botmetastasen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I

**Datum**  
30 oktober 2019

**Onze referentie**  
2019052963

Een belangrijk discussiepunt is wat de juiste timing is voor het starten van de (volgende) palliatieve behandeling. Daarbij is ook de keuze van de meest aangewezen therapie een discussiepunt bij ontbreken van studies waarin de verschillende behandelopties direct (head-to-head) met elkaar worden vergeleken. In de vigerende richtlijn wordt een onderscheid gemaakt in pre-/postchemotherapie. Daarnaast spelen verschillen in bijwerkingen, geneesmiddeleninteracties en comorbiditeiten een rol spelen bij de keuze tussen de verschillende systemische behandelingen. Maar ook tumorkenmerken zoals PSA beloop en gleason score spelen een rol in de besluitvorming. De keuze van systemische behandeling wordt bepaald door de algehele conditie van patiënt. Indien een patiënt 'chemo-fit' is zal onder andere de keuze voor chemotherapie bepalen. Het lijkt voor de hand te liggen bij een chemo- fitte patiënt en een agressief beloop (snel PSA beloop en/of hoge Gleason score) bij uitgebreide gemetastaseerde ziekte primair te kiezen voor chemotherapie. Daarbij moet meegewogen worden dat het niet zeker is of in een latere fase van het ziekte beloop patiënten nog fit genoeg zijn voor chemotherapie.

#### PSMA behandeling

PSMA is een stof die na toediening via een infuus snel opgenomen wordt door de meeste soorten prostaatkanker en slechts weinig wordt opgenomen door de meeste andere organen in het lichaam. Als aan het PSMA een agressieve radioactieve stof wordt gekoppeld (meestal Lutetium-177) kunnen tumorcellen bestraald worden en vernietigd worden.

#### Literatuuronderzoek

In oktober 2019 werd een literatuuronderzoek verricht in Medline voor de periode 2014 – 2019.<sup>3</sup> De literatuursearch beperkte zich niet alleen tot de patiënten die alleen met hormonale therapie werden behandeld en/of gemetastaseerde patiënten, omdat de verwachting was dat er (nog) weinig literatuur beschikbaar is specifiek voor patiënten in een vroege fase van het castratierefractaire stadium vergeleken met uitbehandelde castratierefractaire patiënten.

Er werden geen (gerandomiseerde) vergelijkende studies gevonden. Er werden 11 (systematische) overzichtsstudies gevonden waarin alleen (niet-vergelijkende) retrospectieve studies beschreven werden. De literatuursearch leverde één enkele gepubliceerde, prospectieve fase 2 studie op. Over het algemeen luidde de conclusie van de (systematische) literatuurstudies en de gepubliceerde fase 2 studie dat 177Lu-PSMA een veelbelovende behandeling is maar dat de effectiviteit verder onderzocht moet worden in prospectieve gerandomiseerde (fase 3) studies waarbij 177Lu-PSMA behandeling vergeleken wordt met de standaardbehandeling. Er zijn aanwijzingen dat het PSA beloop onder controle wordt gebracht door de behandeling, echter werd in de literatuur aangegeven dat lange termijn gegevens over patiënt-relevante uitkomsten (nog) ontbreken.

<sup>3</sup> Met de zoektermen: ("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR (prostate[Title/Abstract]) AND neoplasm[Title/Abstract]) AND castration-resistant[Title/Abstract]) AND ("lutetium/therapeutic use"[MeSH Terms]) AND ((lutetium[Title/Abstract]) OR PSMA[Title/Abstract])



Er werden drie lopende prospectieve studies gevonden: een fase 1 studie en 2 gecontroleerde studies.<sup>4</sup> Daarnaast werd er een Nederlandse studie gevonden via de website van de Stichting Dutch Uro-Oncology Studygroup (DUOS) voor patiënten in een vroege fase van het castratierefractaire stadium.<sup>5</sup>

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I

**Datum**  
30 oktober 2019

**Onze referentie**  
2019052963

#### *Standpunten en richtlijnen*

Bij nalopen van de nationale en internationale standpunten en richtlijnen voor behandeling van CRPC blijkt dat 177Lu-PSMA behandeling niet wordt genoemd als behandeloptie.

#### Conclusie

Er is vooralsnog geen evidence – voortkomend uit goed opgezette vergelijkende studies – op basis waarvan geconcludeerd kan worden dat de PSMA behandeling effectief is voor patiënten met gemetastaseerd CRPC. Zowel het literatuuronderzoek als de verschillende richtlijnen voor de behandeling van prostaatacarcinoom geven aanleiding om te concluderen dat PSMA behandeling voor mannen met gemetastaseerd CRPC niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De PSMA behandeling van verzoeker komt daarom 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,



<sup>4</sup> Via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29700000>

<sup>5</sup> Zie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31242222>