



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

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 14 april 2021 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 immunotherapie op basis van pembrolizumab en ipilimumab en hoog gedoseerde intraveneuze vitamine C wegens behandeling van een naar hersenen (oligo-) gemetastaseerd en de long gemetastaseerd triple negatief borstkanker (hierna mTNBC).

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

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

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of 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.

Situatie van verzoekster

Eind 2020 werd bij verzoekster een hersenmetastase en longmetastasen geconstateerd. Verzoekster is bekend met status na dubbelzijdige mastectomie en neoadjuvante AC kuren in 2017 wegens een bilateraal triple negatief borstkanker (BRCA negatief). In verband met de symptomatische hersenmetastasering werd verzoekster behandeld in Turkije met whole brain radiotherapie. Wegens verslechtering van de neurologische symptomen vond metastasectomie van de hersenmetastase plaats. Op basis van het chirurgisch verkregen materiaal luidde de uiteindelijke histopathologische diagnose: metastase passend bij bekende Triple-negatieve borstkanker (TNBC), PD-L1 negatief, MSI positief. De behandeling vond plaats in Turkije, Istanbul, alwaar verzoekster was wegens familiebezoek.

Het geschil betreft combinatietherapie met pembrolizumab en ipilimumab (duale immunotherapie). Daarnaast werd hoog gedoseerde vitamine C toegediend als ondersteunende behandeling. De driewekelijkse kuren bestaande uit pembrolizumab 200 mg en ipilimumab 1 mg/kg en daarnaast hoog gedoseerde intraveneuze vitamine C werden gestart op 23 september 2020.

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van de behandeling afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat immunotherapie met pembrolizumab en ipilimumab en hoog gedoseerde vitamine C niet voldoet aan de stand van 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 huisartsen en 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

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

Achtergrondinformatie over gemetastaseerde triple negatieve borstkanker en voorliggende behandeling

TNBC vormt 15% tot 20% van alle borstkankergevallen en wordt gekenmerkt door een agressief ziektebeloop en de afwezigheid van de expressie van de oestrogeen-, progesteron- en de HER2- receptoren. Hierdoor ontbreken aangrijpingspunten voor respectievelijk hormonale therapie en HER2 gerichte behandeling. Ondanks belangrijke vooruitgang in systemische behandeling middels chemotherapie blijven de behandelmogelijkheden beperkt. Daarnaast wordt het beloop van de TNBC gekenmerkt door een hoge recidieffrequentie en metastasering. Door deze factoren is de prognose van TNBC ongunstiger vergeleken met andere subtypen van borstkanker.

Op afstand gemetastaseerde ziekte wordt in het algemeen beschouwd als niet curabele ziekte. Dit geldt in het bijzonder voor hersenmetastasering bij patiënten met TNBC die geassocieerd is met een slechte mediane overleving van drie tot vier maanden.^{3,4}

Het is van belang om een onderscheid te maken tussen multipele afstandsmetastasering en beperkte metastasering of wel oligometastasering. Bij oligometastasering is er sprake van maximaal drie tot vijf metastasen in bot, viscera en/of lymfklieren. In deze setting zijn er aanwijzingen dat actieve behandeling van de metastase door minimaal invasieve chirurgie en/of stereotactische radiotherapie van nut kan zijn door de lokale controle van de metastase. De lokale behandeling van hersenmetastasen dient multidisciplinair bepaald te worden, waarbij in de keuze voor actieve behandeling de wens van de patiënt belangrijk is, en waarbij factoren zoals de conditie van de patiënt, de neurologische symptomen, extracraniele ziekte-activiteit, het aantal hersenmetastasen, het volume van de hersenmetastase(n) van doorslaggevende aard zijn.^{5,6}

¹ Art. 2.1 lid 2 Bzv

² Art. 2.1 lid 3 Bzv

³ Nam BH, Kim SY, Han HS et al. . Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. Breast Cancer Res 2008;10:R20 10.1186/bcr1870

⁴ Anders CK, Deal AM, Miller CR et al. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases. Cancer 2011;117:1602-11.10.1002/cncr.25746

⁵ Richtlijnen database Federatie Medisch Specialisten. Landelijke richtlijn Hersenmetastasen 2020, geraadpleegd op 22 april via [Startpagina - Hersenmetastasen - Richtlijn - Richtlijnen database](#)

⁶ Richtlijnen database Federatie Medisch Specialisten. Landelijke richtlijn Mammacarcinoom 2020, geraadpleegd op 22 april via [Systemische therapie bij hersenmetastasen mammacarcinoom - Richtlijn - Richtlijnen database](#)



Volgens de vigerende Nederlandse behandelrichtlijn voor hersenmetastasen en borstkanker en de internationale consensus richtlijn van de ESMO voor vergevorderde borstkanker, kan systemische behandeling middels chemotherapie overwogen worden bij patiënten met progressieve hersenmetastasen ten gevolge van HER-2 negatief mammacarcinoom als de conditie van de patiënt dat toelaat, en waarin lokale behandeling van hersenmetastasen niet (meer) mogelijk is.^{5,6} Zowel nationale als internationale richtlijnen geven voorkeur voor monotherapie met chemotherapie gezien de beperkte levensverwachting bij hersenmetastaseren en hoger risico op bijwerkingen bij combinatietherapie.⁷ Als er sprake is van extracraniële ziekte, kan ook primair voor systemische therapie middels chemotherapie gekozen worden.

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.^{5,6} In Europa is de PD-(L)1 remmer atezolizumab als toevoeging aan nab-paclitaxel geregistreerd als eerstelijnsbehandeling bij een irresectabel of gemetastaseerd tripelnegatief

⁷ Meestal wordt na antracycline en taxanen gekozen voor capecitabine. Andere opties van monotherapie zijn capecitabine, vinorelbine, wekelijks adriamycine, eribuline, nab-paclitaxel, liposomaal doxorubicine, carboplatine, cyclofosfamide of mitoxantrone.



mammacarcinoom voor de subgroep van vrouwen met een PD-L1-positieve tumor (PD-L1 expressie $\geq 1\%$) op basis van de IMpassion130-studie.⁸ 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.⁹ 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.¹⁰ 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 $\geq 1\%$).

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.¹¹

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 deficient (dMMR) status op basis van de KEYNOTE-177 studie.¹² 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

⁸ Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al; IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):44-59.

⁹ cieBOM advies, geraadpleegd op 22 april via: <https://www.nvmo.org/bom/atezolizumab-en-nab-paclitaxel-als-eerstelijnsbehandeling-bij-patiënten-met-een-irresectabel-of-gemetastaseerd-tripelnegatief-mammacarcinoom/?meta>

¹⁰ cieBOM advies geraadpleegd op 22 april via: [Herbeoordeling: atezolizumab en nab-paclitaxel als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom - NVMO](#)

¹¹ European Society of Medical Oncology (ESMO) guidelines, geraadpleegd op 22 april via: [Consensus Recommendations – Advanced Breast Cancer \(ABC 5\) | ESMO](#), geraadpleegd op

¹² Assessment report European Medicines Agency 10 december 2020, geraadpleegd op 22 april via: [Keytruda; INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#)



mutations/megabase (mut/Mb)] bij patiënten met progressie op eerdere behandeling en waarvoor geen beschikbare behandelopties bestaan.¹³ Dit is gebaseerd op fase 2 niet-gerandomiseerde enkel-armige studies in diverse niet-colorectale tumoren, waaronder de KEYNOTE-158 studie.¹⁴ 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.¹⁵ 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.¹⁶

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 extracraniële 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 extracraniële 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

¹³ FDA registratietekst (juni 2020): "This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response [see Clinical Studies (14.8)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials."

¹⁴ A. Marabelle, T. Dung, P.A. Ascierto et al, [Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study](#); DOI: 10.1200/JCO.19.02105 Journal of Clinical Oncology 38, no. 1 (January 01, 2020) 1-10.

¹⁵ FDA registratietekst (juni 2020): "This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response [see Clinical Studies (14.8)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials." Geraadpleegd op 22 april via: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s071s090lbl.pdf

¹⁶ European Society of Medical Oncology (ESMO) guidelines, geraadpleegd op 22 april via: [Consensus Recommendations – Advanced Breast Cancer \(ABC 5\) | ESMO](#)



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.¹⁷

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 studiepopulatie (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).^{18,19} Omdat rekening werd gehouden met dat er weinig tot geen studies zijn in de patiëntenpopulatie specifiek met hersenmetastasen werden de studiepopulaties 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 studiepopulatie. 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

¹⁷ Daarbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

Combinatietherapie:

("pembrolizumab" [Supplementary Concept] AND "Ipilimumab"[Mesh]) OR (pembrolizumab AND ipilimumab AND (((breast[tiab] OR mamma[tiab]) AND (neoplasm*[tiab] OR carcinom*[tiab] OR cancer[tiab])) OR "Breast Neoplasms"[Mesh]) AND (triple* OR TNBC[tiab])

Monotherapie:

(((((breast[tiab] OR mamma[tiab]) AND (neoplasm*[tiab] OR carcinom*[tiab] OR cancer[tiab])) OR "Breast Neoplasms"[Mesh]) AND ((triple* OR TNBC[tiab]) OR "Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh]) AND Pembrolizumab AND Mono*[tiab])

¹⁸ Cortes, J., Cescon, D. W., Rugo, H. S. et al, Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial; Lancet 2020; 396: 1817–28; DOI 10.1016/s0140-6736(20)32531-9

¹⁹ Winer, E. P., Lipatov, O., Im, S. A. et al, Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial; Lancet Oncol 2021; 22: 499–511; DOI 10.1016/s1470-2045(20)30754-3



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.¹⁸ 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 studiepopulatie had hersenmetastasen. Bij patiënten met een PD-L1 expressie van $\geq 10\%$ 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 behandel-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.¹⁹ 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 behandel-effect van ipilimumab monotherapie bij deze indicatie.

Discussie en conclusie pembrolizumaben 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 ($\geq 1\%$). 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.²⁰

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.²¹

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 pembolizumab en ipilimumab, en de intraveneuze toediening van hoog gedoseerde vitamine C komt daarom niet in aanmerking voor vergoeding ten laste van de basisverzekering.

Het advies

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

Verzoekster kan geen aanspraak maken op vergoeding ten laste van de basisverzekering van een behandeling met duale immunotherapie, alsook monotherapie met pembolizumab en ipilimumab, en de intraveneuze toediening van hoog gedoseerde vitamine C. Deze behandeling maakt geen onderdeel uit van het basispakket.

²⁰ Daarbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

((breast[tiab] OR mamma[tiab]) AND (neoplasm*[tiab] OR carcinom*[tiab] OR cancer[tiab])) OR "Breast Neoplasms"[Mesh]) AND ("vitamin C"[tiab] OR "Ascorbic Acid"[Mesh]) AND intraven*[tiab]

²¹ Ou, J., Zhu, X., Zhang, H. et al, A Retrospective Study of Gemcitabine and Carboplatin With or Without Intravenous Vitamin C on Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer; Integrative Cancer Therapies Volume 19: 1 –7; DOI 10.1177/1534735419895591