



Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. de heer .
Postbus 291
3700 AG ZEIST

201902340

2020046485

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

Datum 18 november 2020
Betreft Definitief advies als bedoeld in artikel 114 van de
Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2020027827

Onze referentie
2020046485

Uw referentie
201902340

Uw brief van
18 juni 2020

Geachte heer

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.

Verzoekster voert aan dat cetuximab, in combinatie met irinotecan, blijkt de G-standaard in Nederland wordt vergoed. Daarnaast voert verzoekster aan dat uit het Farmacotherapeutisch kompas volgt dat cetuximab, in combinatie met irinotecan, geïndiceerd is voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom met EGFR-expressie en het wild-type RAS-gen (exon 2,3, en 4 van KRAS en NRAS). Het Zorginstituut merkt hierover het volgende op.

Beoordeling specialistische geneesmiddelen

Cetuximab en irinotecan zijn specialistische geneesmiddelen. Specialistische geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die deel uitmaken van de prestatie geneeskundige zorg zoals omschreven in het Besluit zorgverzekering (hierna: Bzv).¹ Geneeskundige zorg omvat zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Verder geldt dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.²

¹ Artikel 2.4 lid 1 Bzv

² Artikel 2.1 lid 2 Bzv

In het Bzv geldt voor geneeskundige zorg een zogenoemd 'open systeem' van verzekeringsaanspraken. Er vindt daarom automatisch instroom van interventies (waaronder specialistische geneesmiddelen) in het verzekerde pakket plaats als deze voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk. Of dat het geval is, is primair ter beoordeling aan de zorgverzekeraar. Het Zorginstituut toetst niet alle (nieuwe) interventies aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar hanteert het zogenaamde 'risicogericht pakketbeheer'. Impliciete aanname is dan dat de interventie voldoet aan de pakketprincipes.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
18 november 2020

Onze referentie
2020046485

Add-on geneesmiddelen

Bepaalde geneesmiddelen kunnen apart van de behandeling (dus naast het DBC-zorgproduct) in rekening worden gebracht. Dit zijn add-on geneesmiddelen. Cetuximab en irinotecan zijn add-on geneesmiddelen. De Commissie beoordeling add-on geneesmiddelen van Zorgverzekeraars Nederland (ZN) beoordeelt namens de zorgverzekeraars de aanspraak van geregistreerde geneesmiddelen en geregistreerde en off-label indicaties. Vervolgens wordt de aanspraakstatus (JA of NEE) geregistreerd in de G-standaard.

G-standaard

De G-Standaard is een databank die het voorschrijven, afleveren, bestellen, declareren en vergoeden van zorgproducten ondersteunt. De G-standaard speelt geen rol bij het beoordelen van de stand van de wetenschap en praktijk en is geen product van het Zorginstituut. De aanspraakstatus JA in de G-standaard is niet van invloed op het advies van het Zorginstituut. In een tweedelijns setting, zoals bij verzekerde het geval is, voldoet de combinatie irinotecan met cetuximab niet aan de stand van wetenschap en praktijk en is geen zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden. Het Zorginstituut begrijpt dat dit verwarrend kan zijn voor verzoekster gelet op de aanspraakstatus in de G-standaard. Verweerder heeft aangegeven de behandeling met cetuximab en irinotecan uit coulance te vergoeden. Het Zorginstituut acht dit een goede oplossing.

Aanpassen G-standaard

Het Zorginstituut heeft naar aanleiding van de brief van verzoekster contact opgenomen met ZN en het CIBG. De G-standaard wordt binnenkort aangepast. Aan de indicatie wordt toegevoegd dat het een eerstelijns behandeling betreft.

Farmacotherapeutisch kompas

Ook de informatie op het farmacotherapeutisch kompas (FK) is niet van invloed op het voorlopig advies van het Zorginstituut. Het FK bevat deskundige, onafhankelijke en actuele informatie over alle geneesmiddelen die in Nederland verkrijgbaar zijn. Het FK vermeldt de geregistreerde indicaties en bevat geen informatie over vergoeding van geneesmiddelen ten laste van de basisverzekering.

Wel wordt bij de preparaattekst van het FK verwezen naar de beoordelingsrapporten van het Zorginstituut waarin de vergoedingsstatus ten laste van de basisverzekering wordt beschreven. De informatie op het FK over de toepassing van cetuximab is correct.³

Hoogachtend,

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
18 november 2020

Onze referentie
2020046485

³ <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/cetuximab>



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

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 18 juni 2020 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 hyperthermie gecombineerd met systemische behandeling bij niet-resectabele colorectale levermetastasen na falen van in opzet curatieve inductietherapie.

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 artikel B.4. van 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 verzekerde 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

In januari 2017 werd verzekerde gediagnosticeerd met een synchroon (ten tijde van de diagnose) naar de lever gemetastaseerd colorectaalcarcinoom van het sigmoid (hierna colorectaalcarcinoom). Bij diagnose was er sprake van potentieel resectabele metastasen in alle leversegmenten. Verzekerde werd behandeld in het kader van de CAIRO studie en randomiseerde voor systemische inductietherapie met Folfox/bevacizumab.¹ Vanwege toxiciteit vond 75% dosisreductie plaats en uiteindelijk werd de oxaliplatin medicatie gestaakt. De inductietherapie werd voortgezet met 5FU/bevacizumab waarop de levermetastasen radiologisch als resectabel werden beoordeeld. In december 2018 vond resectie van een deel van de metastasen plaats in het kader van een '2-stage resectie'. Dit betekent dat de resterende metastasen in een tweede operatiesessie verwijderd worden. Tijdens de eerste operatie bleek echter sprake van ziekteprogressie: de levermetastasen bleken (permanent) niet meer resectabel te zijn. Een tweede operatie sessie vond niet meer plaats. Hierop werd in het multidisciplinair overleg besloten dat

¹ De CAIRO 5 studie is een studie bij patiënten met colorectaal carcinoom met uitzaaiingen die beperkt zijn tot de lever, welke primair niet in aanmerking komen voor chirurgische behandeling. Indien de leveruitzaaiingen primair niet chirurgisch te verwijderen zijn, dan kan geprobeerd worden om met geneesmiddelen deze uitzaaiingen zodanig te verkleinen dat een operatie in tweede instantie toch mogelijk is. In deze studie wordt gekeken of met de standaard behandelingschema's voor uitgezaaide colorectaal carcinoom (die werkzaam gebleken zijn als eerstelijnsbehandeling), patiënten alsnog in aanmerking komen voor een operatie van de uitzaaiingen van de lever. Bij patiënten waar een leveroperatie alsnog mogelijk wordt, doet deze mogelijkheid zich vrijwel altijd voor tijdens het eerste half jaar van de behandeling. Deze behandelingschema's zijn niet eerder vergeleken bij patiënten met alleen uitzaaiingen in de lever.



verzekerde in aanmerking blijft voor systemische behandeling.

Het geschil betreft de behandeling die plaatsvond in een privékliniek te Rheine, Duitsland. Aldaar werd lokale diepe hyperthermie (12 behandelingsessies) van de lever in combinatie met systemische therapie toegediend. De systemische therapie bestond uit irinotecan monotherapie (12 x iedere 14 dagen 200 mg intraveneus) gecombineerd met cetuximab (12 x iedere 14 dagen 500mg intraveneus) en vemurafinib (in Duitsland: BRAF V600 mutatie positieve tumor).

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van deze behandeling afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat setting waarbinnen de behandeling plaatsvindt niet kan worden aangemerkt als geneeskundige medisch-specialistische zorg zoals internist-oncologen die plegen te bieden. Verder voldoet hyperthermie bij gemetastaseerd darmkanker volgens verweerder niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Juridisch kader

Op grond van artikel 2.4, lid 1, van het Besluit zorgverzekering (Bzv) omvat geneeskundige zorg, zorg zoals onder meer medisch specialisten die plegen te bieden. Verder geldt dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.² 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.³

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

Achtergrondinformatie over voorliggende behandeling: lokale (diepe) hyperthermie van de lever gecombineerd met systemische behandeling
Hyperthermie kan omschreven worden als "een toestand van verhoogde temperatuur van een cel of weefsel, boven zijn normale fysiologische temperatuur". Hoewel hier geen consensus over bestaat in de wetenschappelijke literatuur, zijn er aanwijzingen dat blootstelling aan warmte het effect van chemotherapie en radiotherapie bij kankercellen mogelijk versterkt.⁴ In meerdere internationale richtlijnen wordt in de palliatieve setting geen plaats beschreven voor lokale, lever-directed therapie in het algemeen.⁵ Hyperthermie als lever-directed therapie in de palliatieve setting wordt in het geheel niet genoemd in de richtlijnen.

Zowel in de Nederlandse als de internationale richtlijnen worden ablatieve lever-directed therapieën als RFA, MWA en cryoablatie vooral aangewezen bij laag-

² Art. 2.1 lid 2 Bzv

³ Art. 2.1 lid 3 Bzv

⁴ Kapp DS, Hahn GM, Carlson RW. Principles of Hyperthermia. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. Cancer Medicine e.5. 5th ed. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc., 2000.
<http://scripts.kwfkankebestrijding.nl/bestellingen/documents/Hyperthermie.pdf>

⁵ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34091-8/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34091-8/pdf)
https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_218_Colon_cancer.pdf
https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_218As_dikke darmkanker_synthese.pdf
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JGO.19.00367>
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/chapter/Recommendations#management-of-metastatic-disease>
https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:Liver_directed_therapies_unresectable_metastatic_CRC



volume ziekte (oligometastasen) specifiek met als doel downsizing ten behoeve van in opzet curatieve chirurgie. Voor meer diffuus levergemetastaseerde ziekte worden in de curatieve/radicale setting de ablatieve therapieën aanbevolen die gebruik maken van de differentiële bloedvoorziening van de lever zoals geïsoleerde leverperfusie (isolated hepatic perfusion, IHP), chemo-embolisatie en radio-embolisatie voor specifieke indicaties.

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat hyperthermie als op zichzelf staande techniek, al dan niet gecombineerd met systemische therapie, in de palliatieve setting (dus in de situatie van (permanent) niet-resectabele levermetastasen) niet genoemd wordt in zowel de Nederlandse als in de internationale richtlijnen. Behandeling met systemische therapie is volgens de richtlijnen vooraleerst aangewezen in de palliatieve setting. De relevante vraag in voorliggend geschil is dan ook of liver-directed behandeling met (lokale diepe) hyperthermie in combinatie met systemische therapie in de palliatieve setting een meerwaarde heeft ten opzichte van systemische behandeling-alleen.

Voor de goede orde: lokale ablatieve therapie als alternatief voor chirurgische resectie in de curatieve setting, is niet van toepassing in voorliggende casus. Bij verzekerde was er namelijk sprake van metastasering in alle leversegmenten waardoor na falen van de inductie systemische therapie een situatie van permanent niet-resectabele metastasen is ontstaan (de tweede geplande resectie vond niet meer plaats). De vraag of hyperthermie als lokale ablatie in plaats van chirurgische resectie ingezet kan worden (dus als curatieve behandeling) is hiermee niet van toepassing omdat een palliatieve setting is ontstaan.

Relevante vraagstelling

De standaardbehandeling voor (permanent) niet-resectabele levermetastasen van het colorectaalcarcinoom is best-supportive care of, indien aangewezen, systemische behandeling. Voor hyperthermie is in de palliatieve setting geen rol beschreven binnen de nationale en internationale richtlijnen. Bij verzekerde is de systemische behandeling gecombineerd met hyperthermie van de lever. De relevante vraag is: heeft hyperthermie gecombineerd met (dus toegevoegd aan) systemische behandeling een meerwaarde boven systemische therapie-alleen? Omdat systemische therapie in de palliatieve setting een standaardbehandeling is in de Nederlandse zorgpraktijk zal vervolgens ook beoordeeld worden of verzekerde redelijkerwijs is aangewezen op het behandelingschema van systemische therapie zoals is toegepast in de privékliniek in Duitsland.

Beoordeling hyperthermie

Het Zorginstituut heeft op 6 juli 2020 een literatuursearch uitgevoerd in PubMed.⁶ Gegeven de plaats in de richtlijnen van lokale hyperthermie in de palliatieve setting werd er rekening gehouden met een lage opbrengst van de literatuursearch. Daarom is de literatuur search breed opgezet waarbij "palliatieve setting" niet als inclusie criterium is genomen. Ook is met de vrije

⁶ met zede oektermen:

"Colorectal Neoplasms"[Mesh] AND ("Liver Neoplasms/secondary"[Mesh:NoExp] OR "Colorectal Liver Metastases"[tiab]) AND "Hyperthermia, Induced"[Mesh] AND ("Antineoplastic Agents"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents" [Pharmacological Action] OR irinotecan OR cetuximab OR vemurafenib OR systemic chemotherapy[tiab])

Resultaat: 48 referenties

In process-artikelen:

"colorectal liver metastases" AND hypertherm* NOT medline[sb]

Resultaat: 4 referenties, niet relevant

Advies Zorginstituut Nederland 13 juli 2020, zaaknummer: 2020027827

Dossiernummer Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen: 201902340



teksttermen "local Hyperthermia" and "Deep Hyperthermia" gezocht in Pubmed en via Google Scholar. De gevonden publicaties betroffen vooral ablatieve therapieën (dus in de curatieve setting) en in de palliatieve setting betrof het voornamelijk HIPEC bij peritoneaal gemetastaseerd ziekte. Er werd geen enkele publicatie gevonden specifiek over lokale en/of diepe hyperthermie bij (permanent) niet-resectabele levermetastasen. Er werd een enkele referentie gevonden waarin een fase II studie over regionale hyperthermie versus whole liver irradiation wordt beschreven.⁷ Naast dat het om een fase II studie gaat beantwoord de studie niet onze vraagstelling over lokale hyperthermie gecombineerd met systemische therapie. Aanvullend werd in de vrije tekst gezocht specifiek met de term local en deep hyperthermia, echter zonder relevante gegevens specifiek voor de indicatie niet-resectabele levergemetastaseerde ziekte.

Standpunten hyperthermie

Het Zorginstituut heeft in het standpunt van 12 september 2019 geconcludeerd dat adjuvante Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) bij stadium III coloncarcinoom en een hoog risico op peritoneale metastasering een voorwaardelijke toelating tot het basispakket van toepassing is.⁸ Voor andere indicaties heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat hyperthermie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, zoals onder andere het inoperabel pancreascarcinoom, mesothelioom of recidief rectumcarcinoom.⁹

Conclusie hyperthermie

Gelet op de gevonden literatuur en standpunten kan geconcludeerd worden dat hyperthermie bij de indicatie (permanent) niet-resectabele levermetastasen van het colorectaalcarcinoom niet voldoet aan stand van de wetenschap en praktijk.

Beoordeling systemische behandeling

De systemische therapie bestond uit irinotecan monotherapie gecombineerd met cetuximab en vemurafinib. Voor de inzet van de palliatieve systemische therapie beoordeelt het Zorginstituut of verzekerde redelijkerwijs is aangewezen op monotherapie met irinotecan, al dan niet gecombineerd met een (of meerdere) biologicals na falen van oxaliplatin houdende inductietherapie.

⁷ Radiat Oncol J. 2016 Mar;34(1):34-44. doi: 10.3857/roj.2016.34.1.34. Epub 2016 Mar 30

⁸ Standpunt Adjuvante Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) bij stadium III coloncarcinoom en een hoog risico op peritoneale metastasering:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2019/09/12/adjuvante-hypertherme-intraperitoneale-chemotherapie-hipec-bij-stadium-iii-coloncarcinoom-en-een-hoog-risico-op-peritoneale-metastasering>

⁹ Zorginstituut Nederland heeft voor de volgende indicaties beoordeeld dat hyperthermie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee geen te verzekeren prestatie is: hyperthermie in combinatie met intravesicale chemotherapie bij blaaswandcarcinoom:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2011/06/24/hyperthermie-in-combinatie-met-intravesicale-chemotherapie-bij-blaaswandcarcinoom>, Combinatiebehandelingen (oppervlakkige en totale) hyperthermie met dendritische celtherapie bij levermetastasen zijn geen te verzekeren prestaties:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2006/04/24/combinatiebehandelingen-oppervlakkige-en-totale-hyperthermie-met-dendritische-celtherapie-bij-levermetastasen-zijn-geen-te-verzekeren-prestaties>, Dendritische celtherapie in combinatie met hyperthermie bij inoperabel gemetastaseerd pancreaskopcarcinoom:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2007/09/25/dendritische-celtherapie-in-combinatie-met-hyperthermie-bij-inoperabel-gemetastaseerd-pancreaskopcarcinoom-is-niet-volgens-stand-van-wetenschap-en-praktijk>, radiotherapie gecombineerd met hyperthermie in patiënten met mesothelioom entmetastasen of recidief rectumcarcinoom:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2008/12/23/beoordeling-dbc-%E2%80%98radiotherapie-gecombineerd-met-hyperthermie-in-patienten-met-mesothelioom-entmetastasen-of-recidief-rectumcarcinoom%E2%80%99>



Irinotecan en cetuximab zijn geregistreerd voor de indicatie gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor.^{10,11} Registratie van geneesmiddelen vindt plaats op basis van aangetoonde therapeutische waarde van het geneesmiddel binnen een bepaalde indicatie en binnen specifieke settings (zie verder). Vemurafenib is niet geregistreerd voor de indicatie colorectaal carcinoom. Dit betekent dat vemurafenib off-label toegepast is bij verzekerde. Medisch specialisten gebruiken geneesmiddelen als onderdeel van hun behandeling. Zij laten zich hierbij leiden door richtlijnen en protocollen die door hun beroepsgroep zijn opgesteld. Ook het off-label gebruik van een geneesmiddel kan beschreven zijn in een behandelrichtlijn. In tegenstelling tot de plaatsbepaling van irinotecan en cetuximab in de behandeling van het gemetastaseerde colorectaal carcinoom, wordt vemurafenib niet genoemd in de richtlijn of in de adviezen van de commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM).¹² Dit is conform de geregistreerde indicaties van vemurafenib.¹³ Hieruit volgt dat vemurafenib bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom geen zorg is zoals medisch specialisten plegen te bieden.

In Nederland is 5-FU-bevattende chemotherapie – meestal de combinatie van capecitabine met oxaliplatine (doublettherapie), al dan niet in combinatie met bevacizumab – de standaard eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC). Doublettherapie in combinatie met targeted therapie is ook aangewezen als inductietherapie om irresectabele levermetastasen te converteren naar resectabele metastasen, zoals het geval is bij verzekerde. In principe wordt onderhoudsbehandeling met targeted therapie gecontinueerd tot weer ziekteprogressie optreedt of tot er sprake is van ernstige bijwerkingen van de targeted therapie. Meestal wordt dan overgegaan op een andere combinatie van de chemotherapie en daarbij wordt het gebruik van bevacizumab gestaakt. De keuze om een volgende lijn systemische behandeling te starten of om te kiezen voor best supportive care moet besproken worden in het multidisciplinair overleg en zorgvuldig afgewogen worden met de patiënt. De uiteindelijke beslissing is afhankelijk van de beschikbaarheid van effectieve behandelinterventies, de kliniek (ziekte- en patiëntkenmerken) en patiëntvoorkeuren. Indien ondanks inductietherapie toch ziekteprogressie optreedt tijdens of binnen zes maanden na beëindiging van deze behandeling, dan wordt bij de indicatie voor volgende lijn van behandeling meestal gekozen voor irinotecan; hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met een 5-FU-preparaat. Voor monotherapie wordt in het algemeen gekozen indien géén lokale palliatie van symptomatische metastasen wordt nagestreefd. Ook heeft monotherapie de voorkeur bij patiënten die geen kandidaten zijn voor combinatie chemotherapie, bijvoorbeeld kwetsbare ouderen of bij aanwezigheid van ernstige co-morbiditeit. Bij patiënten met een RAS/BRAF V600E wildtype (afwezigheid van genoemde mutaties) en met rechtszijdige lokalisatie van de primaire tumor (waaronder ook het sigmoid) wordt in de Nederlandse richtlijn aanbevolen dat érgens in het beloop van de ziekte, in latere lijnen zowel een anti-EGFR antilichaam (zoals cetuximab als monotherapie) als een anti-VEGF antilichaam (zoals bevacizumab als monotherapie) toegediend

¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_nl.pdf

¹¹ Zorginstituut Nederland, Pakketadvies cetuximab erbitux bij gemetastaseerd coloncarcinoom, 23-03-2015. te raadplegen via:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zijn/documenten/adviezen/2015/03/23/pakketadvies-cetuximab-erbitux-bij-gemetastaseerd-coloncarcinoom/Cetuximab+%28Erbitux%29+bij+gemetastaseerd+coloncarcinoom.pdf>

¹² <https://www.nvmo.org/?s=vemurafenib>

¹³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_nl.pdf



moeten krijgen.¹⁴ De registratie voor cetuximab bij het gemetastaseerde colorectaal carcinoom in latere lijnen betreft de toediening als monotherapie. Voor cetuximab in combinatie met irinotecan na falen van eerste lijnsbehandeling zijn er onvoldoende gegevens om te spreken van een meerwaarde van cetuximab toegevoegd aan irinotecan.^{15,16} Deze combinatie voldoet niet aan stand van wetenschap en praktijk en is ook geen zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden.^{11, 14}

Conclusie

Behandeling met chemotherapie op basis van irinotecan is zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden en voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Gelet op het ziektebeloop van verzekerde, te weten de progressieve ziekte na inductietherapie (falen van oxaliplatin gebaseerde chemotherapie), én de aanwijzingen voor palliatieve setting in de Nederlandse behandelrichtlijn voor de indicatie van systemische therapie na falen van eerdere systemische behandeling met oxaliplatin, is verzekerde redelijkerwijs aangewezen op een volgende lijn systemische behandeling met chemotherapie gebaseerd op irinotecan. Hierbij is de keuze tussen combinatie chemotherapie of monotherapie geheel afhankelijk van de persoonlijke situatie van de patiënt (zoals hierboven beschreven). De combinatie met cetuximab voldoet echter niet aan de stand van wetenschap en praktijk en is geen zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden. Vemurafenib is eveneens geen zorg die medisch specialisten plegen te bieden. Lokale (diepe) hyperthermie van de lever voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk. Hyperthermie, cetuximab en vemurafenib zijn hiermee geen te verzekeren prestaties.

Het advies

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

Lokale (diepe) hyperthermie van de lever en de geneesmiddelen cetuximab en vemurafenib komen niet voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering. Verzekerde kan wel aanspraak maken op vergoeding van irinotecan monotherapie ten laste van de basisverzekering.

¹⁴ <https://www.nvmo.org/wp-content/uploads/2017/06/Richtlijn-CRC-deel-medische-oncologie-update-2017-dd-21-09-2017.pdf>. De huidige richtlijn revisie heeft geen betrekking tot systemische behandeling van permanent niet-resectabel gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Dit betekent dat de aanbevelingen vanaf 2016 met betrekking tot deze setting nog actueel zijn.

¹⁵ Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-9.

¹⁶ CHMP/EMA. Assessment report. Erbitux. Cetuximab. EMEA/H/C/000558/II/0047 (Variation assessment report). Londen: CHMP/EMA, 2011.