

2013.00469

28 AUG. 2013



College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. mevrouw
Postbus 291
3700 AG ZEIST

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

0530 2013099060

Datum 26 augustus 2013
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2013072785

Onze referentie
2013099060

Uw referentie
G47 2013 00469/10/G

Uw brief van
14 juni 2013

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 14 juni 2013 aan het College voor zorgverzekeringen advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van de kosten van dendritische celtherapie in combinatie met hyperthermie in verband met een inoperabel gemetastaseerd pancreascarcinoom. Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd.

Medische beoordeling

Na kennisneming van het geschil heeft het College dit dossier voor een medische beoordeling voorgelegd aan zijn medisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd en deelt het volgende mee.

Achtergrond pancreascarcinoom

De incidentie van pancreascarcinoom is leeftijdsafhankelijk en varieert van 0.5 – 3.6 per 100.000 voor personen jonger dan 50 jaar tot 55.9 – 89.2 per 100.000 voor personen ouder dan 75 jaar¹. De mediane overleving na diagnose is zonder therapie 4 tot 6 maanden¹. Indien er een in opzet curatieve resectie verricht kan worden, is de 5-jaars overleving 10 tot 20%¹. Het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor een in opzet curatieve resectie is met 20% echter laag¹. Bij een niet resectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom, betreft palliatie bij deze patiënten vooral behandeling van biliaire en gastro-intestinale obstructie klachten, maar ook pijnklachten¹. De palliatieve behandelmogelijkheden kunnen variëren van een bypass-operatie of endoscopische drainage tot chemotherapie met gemcitabine, pijnblokkade, medicamenteuze pijnbehandeling en voedingsadviezen¹.

Dendritische celtherapie

Immunotherapie bij maligniteiten is er op gericht om tumorcellen op te ruimen of af te remmen in hun groei door activatie van T-cellen van het eigen immuunsysteem². Dendritische cellen zijn potente antigen presenterende cellen, die activatie en proliferatie van T-lymfocyten kunnen induceren. Bij de dendritische cel therapie worden dendritische cellen uit het bloed geïsoleerd en gekweekt en vervolgens geïncubeerd/opgeladen met eigen tumorcellen of tumorcellijnen (lysaten) of tumorantigenen of tumorpeptiden². De dendritische cellen kunnen ook getransfecteerd worden met DNA of RNA van tumorantigenen². Na uitrijping worden de dendritische cellen weer in het lichaam geïnjecteerd (in de tumor, subcutaan of intraveneus) en zou door presentatie van tumorantigenen door de dendritische cellen een tumorspecifieke immuunrespons geïnduceerd kunnen worden². Deze behandeling kan gecombineerd worden met lokale hyperthermie.

Op 24 april 2006 heeft CVZ het standpunt ingenomen, dat dendritische celtherapie bij levermetastasen, en in combinatie met hyperthermie bij maligniteiten, niet volgens de stand van de wetenschap en praktijk is. Sindsdien heeft het CVZ bij verschillende indicaties wederom geconcludeerd, dat dendritische celtherapie, al dan niet in combinatie met hyperthermie, niet een effectieve behandeling is; namelijk bij pancreaskopcarcinoom (2006 en 2007), coloncarcinoom (2007), endometriumcarcinoom (2007), mammacarcinoom (2007), longcarcinoom (2007), prostaatcarcinoom (2009, 2010 en 2011), galgangcarcinoom (2010), glioblastoom (2010), melanoom (2009 en 2011), ovariumcarcinoom (2012), en oesofaguscarcinoom (2013).

Vraagstelling literatuuronderzoek

Vraagstelling van het literatuuronderzoek is of de behandeling met dendritische celtherapie en hyperthermie bij gemetastaseerd pancreascarcinoom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hiervoor zijn gerandomiseerde of niet-gerandomiseerde vergelijkende studies nodig, waarbij dendritische celtherapie met hyperthermie vergeleken wordt met de standaardbehandeling, namelijk palliatie met ondersteunende therapie of chemotherapie bij patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom. Uitkomstmaten zijn overleving/mortaliteit, progressievrije overleving/mortaliteit, tumorrespons, kwaliteit van leven en complicaties.

Zoekstrategie & resultaten literatuuronderzoek

Het CVZ verrichtte op 31 juli 2013 een literatuursearch vanaf 21 september 2007 (searchdatum van Standpunt Dendritische celtherapie in combinatie met hyperthermie bij inoperabel gemetastaseerd pancreaskopcarcinoom uit 2007) met de volgende Mesh termen in Pubmed: Pancreatic Neoplasms OR pancreas OR pancreatic AND tumor OR tumors OR cancer OR neoplasm AND Dendritic Cells OR dendrit OR DC OR DCs AND cell OR cells die in bijlage I staat vermeld. Een literatuursearch met de term hyperthermia leverde geen nieuwe

publicaties op. Verder is gezocht naar (inter)nationale richtlijnen en standpunten (Bijlage II en III).

In de search werden 22 publicaties (Bijlage I), 3 standpunten (Bijlage II) en 10 richtlijnen (Bijlage III) gevonden.

Effectiviteit

Er werden geen vergelijkende studies (Ebro klasse A of B) gevonden. Het merendeel van de publicaties waren case series met kleine aantallen patiënten (n<20) met pancreascarcinoom in een vergevorderd stadium of met patiënten met maligniteiten van verschillende primaire origine (Ebro klasse C).

Er werden slechts 2 case series gevonden, waarin 20 of meer patiënten met pancreascarcinoom stadium III of IV¹ werden behandeld met dendritische cellen, die nader werden bestudeerd (Ebro klasse C)^{3,4}.

In de case series van Kondo et al³. werden 20 patiënten met stadium III en IV pancreascarcinoom behandeld met toediening van dendritische cellen (intradermaal) opgeladen met een tumorpeptide namelijk MUC1 en geactiveerde T-cellen (intraveneus). Vier patiënten waren reeds behandeld met chemotherapie met gemcitabine. Patiënten kregen 2 tot 15 behandelingen. 1/20 patiënten had een complete respons, 5/20 patiënten stabiele ziekte en 14/20 patiënten progressieve ziekte. De mediane overleving was 9.8 maanden. De 1, 2 en 3-jaars overleving was respectievelijk 20, 10 en 5%. Er traden geen ernstige complicaties op.

¹ **TNM-classificatie voor pancreascarcinoom (UICC 2009).**

pTNM	Stadium
Tis,N0,M0	0
T1,N0,M0	IA
T2,N0,M0	IB
T3,N0,M0	IIA
T1-3,N1,M0	IIB
T4,N0-1,M0	III
T1-4,N0-1,M1	IV

Tis, carcinoma in situ

T1, tumor beperkt tot de pancreas, maximaal 2 cm. in grootste diameter

T2, tumor beperkt tot de pancreas, groter dan 2 cm. in grootste diameter

T3, directe uitbreiding buiten de pancreas, maar zonder betrokkenheid van de truncus coeliacus of de arteria mesenterica superior.

T4, betrokkenheid van de truncus coeliacus of de arterie mesenterica superior.

N0, geen regionale lymfkliermetastasen aangetoond

N1, metastase(n) in regionale lymfklier(en)

M0, geen metastasen op afstand

M1, metastasen op afstand

In de case series van Kimura et al⁴. werden 49 patiënten met pancreascarcinoom stadium III en IV, niet reagerend op de standaardbehandeling (m.n. met gemcitabine en/of S-1 (oraal fluoropyrimidine) met eventueel radiotherapie), behandeld met toediening van dendritische cellen (intradermaal), die geïncubeerd werden met peptiden van verschillende tumorantigenen en tumorlysaten, en/of geactiveerde T-cellen (intraveneus) (34/46) gecombineerd met gemcitabine en/of S-1. 2/49 patiënten hadden een complete remissie, 5/49 een partiële remissie, 10/49 stabiele ziekte, 6/49 een respons, niet classificeerbaar als partiële remissie en 26/49 hadden progressieve ziekte. De mediane survival van de gehele groep was 360 dagen. Patiënten, die behandeld werden met alleen dendritische cellen hadden een slechtere mediane overleving (229 dagen) dan patiënten die ook geactiveerde T-cellen kregen toegediend (396 dagen, $p=0.08$). Patiënten, die gemcitabine met S-1 kregen, hadden een betere mediane overleving (508 dagen) dan de patiënten die behandeld werden met alleen gemcitabine (360 dagen) of S-1 (168 dagen, NS). Er werden geen ernstige complicaties gerelateerd aan de immunotherapie geobserveerd.

Standpunten & richtlijnen

Er werden 3 standpunten gevonden van Amerikaanse verzekeringsmaatschappijen AETNA, ANTHEM en CIGNA, waarin geconcludeerd wordt, dat dendritische celtherapie/immunotherapie nog experimenteel is. In 9 van de 10 richtlijnen voor de behandeling van pancreascarcinoom wordt dendritische celtherapie niet als behandeloptie besproken. In de richtlijn van de Deutsche Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechsel Krankheiten (DGVS) wordt immunotherapie als een experimentele behandeling beoordeeld.

Bespreking

In de literatuur werden geen gerandomiseerde of vergelijkende studies gevonden, waarin de behandeling met dendritische cellen werd vergeleken met de standaardbehandeling bij gemetastaseerd pancreascarcinoom.

Er waren 2 case series met grotere aantallen, namelijk ≥ 20 patiënten gepubliceerd.

Beide case series hadden echter heterogene patiëntenpopulaties met stadium III en IV pancreascarcinoom met verschillende voorbehandelingen^{3,4}. In de studie van Kondo et al. was het aantal behandelingen met dendritische cellen per patiënt verschillend (2-15)³. In de studie van Kimura et al. was het behandelregime verschillend voor de geïncludeerde patiënten (opladen van dendritische cellen met verschillende tumorantigenen zonder/met geactiveerde T-lymfocyten in combinatie met gemcitabine en/of S-1)⁴. Beide case series laten een mediane overleving zien die langer is dan verwacht: Kondo et al: 9.8 maanden³ en Kimura et al: 11.8 maanden⁴ (mediane overleving bij niet behandelen: 4-6 maanden, gemcitabine: +/- 6 maanden)¹.

Er werden in de literatuur geen studies over dendritische celtherapie icm hyperthermie gevonden.

Conclusie

Er is onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit in de literatuur voor de effectiviteit van dendritische celtherapie als behandeling voor gemetastaseerd pancreascarcinoom, ook niet icm hyperthermie. Daarom voldoet dendritische celtherapie (ook niet icm hyperthermie) voor de behandeling van gemetastaseerd pancreascarcinoom niet aan de stand van de wetenschap en praktijk, aldus de medisch adviseur.

Juridische beoordeling

Het College heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Op basis van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering en het advies van de medisch adviseur, is het College van oordeel dat erven van wijlen verzoeker niet in aanmerking komen voor de gevraagde vergoeding. In artikel 2.4 van de overeengekomen zorgverzekering is bepaald dat de vergoeding van de kosten van zorg bepaald wordt naar inhoud en omvang bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald. Gelet op het advies van de medisch adviseur is hiervan geen sprake.

Ten slotte merkt het College nog op dat de adviestaak van het College beperkt is tot de vraag of een verzekeringnemer aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van het College kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van een zorgverzekeraar op basis van de aanvullende verzekering.

Hoogachtend,

Bijlage I

Dendritische celtherapie bij pancreascarcinoom

Searchdatum 31 juli 2013

Medline (Pubmed)

("Pancreatic Neoplasms"[Mesh] OR ((pancreas[tiab] OR pancreatic[tiab]) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR cancer*[tiab] OR neoplasm*[tiab]))) AND
AND
(("Dendritic Cells"[Mesh:NoExp] OR dendrit*[tiab] OR (DC[tiab] OR DCs[tiab]) AND (cell[tiab] OR cells[tiab])))
NOT
(animals NOT humans)

Referentie	Geïnccludeerd	Reden van exclusie/samenvatting
1. Endo H, Saito T, Kenjo A, et al. Phase I trial of preoperative intratumoral injection of immature dendritic cells and OK-432 for resectable pancreatic cancer patients. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19(4): 465-75.	Exclusie	Fase I vergelijkende studie wel vs geen DCs bij operatie bij pancreascarcinoom zonder metastasen . N=24
2. Rong Y, Qin X, Jin D, et al. A phase I pilot trial of MUC1-peptide-pulsed dendritic cells in the treatment of advanced pancreatic cancer. Clin Exp Med 2012; 12(3): 173-80.	Exclusie	Fase I pilot studie. N=7.
3. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, et al. A combination therapy of gemcitabine with immunotherapy for patients with inoperable locally advanced pancreatic cancer. Pancreas 2009; 38(3): e69-e74.	Exclusie	Case series. Combinatie therapie chemotherapie met dendritische cellen (DC's) en geactiveerde T-cellen. N=5.
4. Kondo H, Hazama S, Kawaoka T, et al. Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer using MUC1 peptide-pulsed dendritic cells and activated T lymphocytes. Anticancer Res 2008; 28(1B): 379-87.	X	Case series N=20. Behandeling met DC's en T-lymfocyten.
5. Lepisto AJ, Moser AJ, Zeh H, et al. A phase I/II study of a MUC1 peptide pulsed autologous dendritic cell vaccine as adjuvant therapy in patients with resected pancreatic and biliary tumors. Cancer Ther 2008; 6(B): 955-64.	Exclusie	Fase I/II studie met peptide-geladen DCs bij N=20 pancreas- en cholangiocarcinoom patiënten.
6. Stift A, Friedl J, Dubsky P, et al. Dendritic cell-based vaccination in solid cancer. J Clin Oncol 2003; 21(1): 135-42.	Exclusie	Fase I/II studie , N=20 met verschillende solide tumoren (pancreas, hepatocellulair, cholangiocellulair en medullair schildklier) Behandeling met tumorlysaat geladen DC's. 2003 .
7. Pecher G, Haring A, Kaiser L, et al. Mucin gene (MUC1) transfected dendritic cells as vaccine: results	Exclusie	Fase I/II studie . N=10 met solide tumoren (borst,

of a phase I/II clinical trial. Cancer Immunol Immunother 2002; 51(11-12): 669-73.		
8. Kimura Y, Tsukada J, Tomoda T, et al. Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma. Pancreas 2012; 41(2): 195-205.	X	pancreas, papillair schildklier carcinoom). Behandeling met met DC's getransfecteerd met cDNA van tumorantigen. 2002. Case series. N=49. DC-based therapy met of zonder geactiveerde T-cellen icm gemcitabine of S1.
9. Bauer C, Dauer M, Saraj S, et al. Dendritic cell-based vaccination of patients with advanced pancreatic carcinoma: results of a pilot study. Cancer Immunol Immunother 2011; 60(8): 1097-107.	Exclusie	Case series. N=12. DC 's beladen met autoloog tumorlysaat en chemotherapie.
10. Koido S, Homma S, Takahara A, et al. Current immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer. Clin Dev Immunol 2011; 2011, 267539.	Exclusie	Beschrijvende review.
11. Nakamura M, Wada J, Suzuki H, et al. Long-term outcome of immunotherapy for patients with refractory pancreatic cancer. Anticancer Res 2009; 29(3): 831-6.	Exclusie	Case series. N=17. Immunotherapie met DC en geactiveerde T-cellen of alleen geactiveerde T-cellen.
12. Schott M, Feldkamp J, Lettmann M, et al. Dendritic cell immunotherapy in a neuroendocrine pancreas carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55(2): 271-7.	Exclusie	Case report. Immunotherapy met DC's beladen met tumorlysaat. 2001.
13. Van Gool S. The dendritic therapy with its potential applications in pancreatic cancer. Acta Gastroenterol Belg 2009; 72(3): 338-43.	Exclusie	Beschrijvende review.
14. Kaufman HL, Di Vito JJ, Horig H. Immunotherapy for pancreatic cancer: current concepts. Hematol Oncol Clin North Am 2002; 16(1): 159-97, viii.	Exclusie	Beschrijvende review. 2002.
15. Matsuno S, Egawa S, Arai K. Trends in treatment for pancreatic cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001; 8(6): 544-8.	Exclusie	Beschrijvende review. 2001.
16. Nakamura I, Kanazawa M, Sato Y, et al. Clinical evaluation of dendritic cells vaccination for advanced cancer patients at Fukushima Medical University. Fukushima J Med Sci 2012; 58(1): 40-8.	Exclusie	Case series immunotherapy met peptide geladen DC's intradermaal of onrijpe DC's in tumor. N=81 patienten met verschillende tumoren, waarvan N=12 met pancreascarcinoom.
17. Hirooka S, Yanagimoto H, Satoi S, et al. The role of circulating dendritic cells in patients with unresectable pancreatic cancer. Anticancer Res 2011; 31(11): 3827-34.	Exclusie	Case series. Meting van circulerende DCs en relatie met prognose bij N=104 patienten met irresectabel pancreascarcinoom, waarvoor verschillende behandelingen: chemotherapie, radiochemotherapie en immunotherapie.
18. Mule JJ. Dendritic cell-based vaccines for pancreatic cancer and melanoma. Ann N Y Acad Sci 2009; 1174, 33-40.	Exclusie	Artikel over potentiële strategieën om DC vaccines te verbeteren.

19. Irisawa A, Takagi T, Kanazawa M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection of immature dendritic cells into advanced pancreatic cancer refractory to gemcitabine: a pilot study. <i>Pancreas</i> 2007; 35(2): 189-90.	Exclusie	Pilot studie injectie DC's. Aug. 2007. N=7.
20. Kaneko T, Goto S, Kato A, et al. Efficacy of immunocell therapy in patients with advanced pancreatic cancer. <i>Anticancer Res</i> 2005; 25(6A): 3709-14.	Exclusie	Case series. N=46. Immunoceltherapie met geactiveerde T-cellen met of zonder DC bij pancreascarcinoom. Alleen bij N=3 patiënten werden DCs toegediend.
21. Stift A, Friedl J, Dubsky P, et al. In vivo induction of dendritic cell-mediated cytotoxicity against allogeneic pancreatic carcinoma cells. <i>Int J Oncol</i> 2003; 22(3): 651-6.	Exclusie	Case report.
22. Morse MA, Nair SK, Boczkowski D, et al. The feasibility and safety of immunotherapy with dendritic cells loaded with CEA mRNA following neoadjuvant chemoradiotherapy and resection of pancreatic cancer. <i>Int J Gastrointest Cancer</i> 2002; 32(1): 1-6.	Exclusie	Immunotherapie met DC's geladen met mRNA met CEA na neoadjuvante chemoradiotherapie en resectie. N=3.

Bijlage II

Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt
1. AETNA	Dendritic Cell Immunotherapy. 2012. Geraadpleegd in Aug. 2013 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300399/0377.html .	Aetna considers dendritic cell immunotherapy experimental and investigational because the peer-reviewed medical literature does not support its clinical use at this time.
2. ANTHEM	Adoptive Immunotherapy and Cellular Therapy. 2013. Geraadpleegd in Aug. 2013 via http://www.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_a049986.htm	Adoptive immunotherapy is considered investigational and not medically necessary in all cases.
3. CIGNA.	Adoptive Immunotherapy . 2012. Geraadpleegd in Aug. 2013 via https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0225_coveragepositioncriteria_adoptive_immunotherapy.pdf	Dendritic cells (DCs) have shown promise in inducing anti-tumor immunity in some patients with hormone-resistant prostate cancer. DC therapy has also been explored as a treatment of several autoimmune disorders, including type I diabetes mellitus and rheumatoid arthritis; however, data are lacking to support safety and effectiveness for these indications. Randomized clinical trials are needed to determine safety, effectiveness, and patient selection criteria, and optimal treatment protocol