



13 NOV. 2017

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

2017048669

Datum 9 november 2017
Betreft **Definitief advies** als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2017034050

Onze referentie
2017048669

Uw referenties
G47 201700596
G85 201700596

Uw brieven van
31 juli, 25 en 30 oktober 2017

Geachte mevrouw

U hebt op 31 juli 2017 aan Zorginstituut Nederland advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van de kosten van chemotherapie met liposomaal doxorubicine, uitgevoerd te Essen, Duitsland.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd. Op 2 oktober 2017 heeft Zorginstituut Nederland het voorlopig advies aan uw commissie verstuurd. Vervolgens heeft uw commissie op 25 oktober 2017 het hoorzittingsverslag d.d. 25 oktober 2017 aan het Zorginstituut verstuurd met het verzoek om een definitief advies. Bij brief van 30 oktober 2017 jl. heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om in het definitief advies in te gaan op twee aanvullende vragen.

In artikel 29 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 Zorginstituut Nederland 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. Het advies van Zorginstituut Nederland kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Voorlopig advies

Verzoekster is een 64-jarige vrouw die in Duitsland is behandeld voor een uitgezaaid uterus leiomyosarcoom (uLMS). Dit betreft een zeldzame vorm van baarmoederkanker die ontstaat in willekeurige spieren van de baarmoederwand.

De behandelend arts heeft vanwege recidief van de uitzaaiingen een chemotherapie met liposomaal doxorubicine (Caelyx) geadviseerd. De aanvraag tot vergoeding van deze behandeling is door verweerder afgewezen. Verweerder voert aan dat de chemotherapie met liposomaal doxorubicine bij de indicatie uterine leiomyosarcoma niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
9 november 2017

Onze referentie
2017048669

De medisch adviseur concludeert op basis van de literatuursearch die op 30 augustus 2017 is verricht dat er geen publicaties van hoge kwaliteit zijn als onderbouwing voor chemotherapie met liposomaal doxorubicine ter behandeling van een uterus leiomyosarcoma. De behandelend arts heeft de keuze voor zijn behandeling gebaseerd op de fase II studie van Judson et al 2001.¹ Deze studie betreft echter een haalbaarheids-studie (een fase II gerandomiseerde studie), waarvan de meerwaarde vervolgens bevestigd dient te worden in fase III studies met een passend bewijsprofiel. De effectiviteit en meerwaarde van liposomaal doxorubicine is derhalve niet afdoende aangetoond. Op basis van de literatuursearch en de beschikbare informatie komt de medisch adviseur tot de conclusie dat liposomaal doxorubicine ter behandeling van een uterus leiomyosarcoma niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Definitief advies

De medisch adviseur concludeert dat uit het hoorzittingsverslag geen feiten of omstandigheden naar voren komen die aanleiding geven het voorlopig advies te herzien. U kunt het voorlopig advies bij deze als definitief beschouwen.

Ten aanzien van de aanvullende vragen merkt de medisch adviseur het volgende op.

-Kunt u het verschil uitleggen tussen liposomaal doxorubicine en doxorubicine?

Doxorubicine (merknaam Adriamycine®) is een chemotherapeuticum en valt in de categorie anthracyclines. Deze beschadigen het DNA van kankercellen. Een belangrijk nadeel van anthracyclines is dat ze hartschade kunnen veroorzaken. Andere mogelijke bijwerkingen zijn maag-darm stoornissen en haaruitval.

Liposomaal doxorubicine onderscheidt zich van niet-liposomaal doxorubicine ('gewoon' doxorubicine) op twee manieren:

- Liposomaal doxorubicine is doxorubicine gebonden aan polyethyleen glycol (PEG) in de lipide laag die fungeert als een hydrofiele laag om de circulatie halfwaarde tijd van het liposoom te verlengen. Hierdoor is er sprake van een andere farmacokinetiek. Vanwege het verschil in farmacokinetisch profiel mag gepegyleerd liposomaal doxorubicine derhalve niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicine.
- Het toxiciteitsprofiel is ook anders dan toxiciteit ten gevolge van niet-gepegyleerd liposomaal doxorubicine. De toxiciteit bestaat vooral uit acute hypersensitiviteit-achtige reacties, oesophagitis, en palmo-plantaire erythrodysesthesie ("hand-voet syndroom").

¹ Judson I(1), Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, van Oosterom AT, Clemons MJ, Kamby C, Hermans C, Whittaker J, Donato di Paola E, Verweij J, Nielsen S. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer. 2001 May;37(7):870-7.

Er zijn geen studies gevonden die de meerwaarde van de bovengenoemde eigenschappen van liposomaal doxorubicine ten opzichte van gewoon doxorubicine aantonen. Zo waren er geen studies met een passend bewijsprofiel, en geen geschikte studies met een lager bewijsprofiel. De fase II studie van Judson et al 2001 betreft een haalbaarheidsstudie (fase II gerandomiseerde studie).² De meerwaarde dient vervolgens nog bevestigd te worden in fase III studies met een passend bewijsprofiel.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
9 november 2017

Onze referentie
2017048669

-Kunt u ingaan op het gegeven dat doxorubicine kennelijk geïndiceerd is voor hormoongevoelige kankersoorten?

Van de patiënten met uLMS is 70-80% hormoonreceptor positief. De hormonale status heeft een prognostische waarde. Er zijn aanwijzingen van de meerwaarde van hormonale behandeling, maar deze is nog niet bevestigd. Derhalve is het middel van eerste keus doxorubicine (1^e lijntherapie). Wat betreft 2^e lijntherapie is dat ifosfamide.³

Het advies

Zorginstituut Nederland heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Gelet op het bovenstaande adviseert Zorginstituut Nederland tot afwijzing van het verzoek.

Hoogachtend, , .

² Judson I(1), Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, van Oosterom AT, Clemons MJ, Kamby C, Hermans C, Whittaker J, Donato di Paola E, Verweij J, Nielsen S. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer. 2001 May;37(7):870-7.

³ Landelijke richtlijn Integraal Kankercentrum Nederland, Sarcoom en carcinosarcoom van de Uterus, 2010.



201700596 - 3 OKT. 2017
Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Zorg

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

2017043527

Datum 2 oktober 2017
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2017034050

Onze referentie
2017043527

Uw referentie
G47 201700596

Uw brief van
31 juli 2017

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 31 juli 2017 aan Zorginstituut Nederland advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van de kosten van chemotherapie met liposomaal doxorubicine, uitgevoerd te Essen, Duitsland.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Zorginstituut Nederland 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 29 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 Zorginstituut Nederland 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. Het advies van Zorginstituut Nederland kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Medische beoordeling

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

Verzoekster is een 64-jarige vrouw die in Duitsland is behandeld voor een uitgezaaid uterus leiomyosarcoom (uLMS). Dit betreft een zeldzame vorm van baarmoederkanker die ontstaat in willekeurige spieren van de baarmoederwand.

De behandelend arts heeft vanwege recidief van de uitzaaiingen een chemotherapie met liposomaal doxorubicine (Caelyx) geadviseerd. De aanvraag tot vergoeding van deze behandeling is door verweerder afgewezen. Verweerder voert aan dat de chemotherapie met liposomaal doxorubicine bij de indicatie uterine leiomyosarcoma niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
2 oktober 2017

Onze referentie
2017043527

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine

Bij een solitaire metastase op afstand of enkele gelocaliseerde (long)metastasen kan een lokaal radicale behandeling (chirurgie, eventueel gevolgd door radiotherapie) worden overwogen. Bij de overige uitzaaiingen of recidief van de uitzaaiingen, zoals in casu het geval is bij verzoekster, is chemotherapie een mogelijkheid. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van het (eerste keus)middel doxorubicine (merknaam Adriamycine®).¹ Dit is een chemotherapeuticum die valt binnen de categorie anthracyclines en beschadigt DNA van kankercellen. Het middel liposomaal doxorubicine, dat onderdeel uitmaakte van de behandeling van verzoekster, bestaat uit doxorubicine die in de lipide laag gebonden is aan polyethyleen glycol (PEG). Dit wordt ook wel gepegyleerd liposomaal doxorubicine genoemd. Hierdoor heeft liposomaal doxorubicine andere bijwerkingen² en een andere verblijfstijd in het lichaam dan doxorubicine (niet liposomaal). In tegenstelling tot doxorubicine is er bij liposomaal doxorubicine bijvoorbeeld minder sprake van schade aan het hart en haaruitval.

Uit het dossier blijkt dat de keuze voor een behandeling met liposomaal doxorubicine is gelegen in het relatief gunstige bijwerkingenprofiel ten opzichte van niet-gepegyleerd doxorubicine. Zo geeft de behandelend arts in Duitsland aan dat er voor liposomaal doxorubicine is gekozen vanwege een afgenomen pompkracht van het hart en de anticiperende psychische klachten op de bijwerking haaruitval. Ter onderbouwing van deze behandeling wijst de behandelend arts op een publicatie van Judson et al 2001³. Dit is een fase II studie waarbij gepegyleerd liposomaal doxorubicine vergeleken wordt met niet-gepegyleerd doxorubicine.

Literatuursearch

Ter beoordeling van de vraag of de zorg voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' volgt het Zorginstituut, zoals uitgelegd in het rapport *Beoordeling Stand van de wetenschap en praktijk*⁴, de principes van evidence-based medicine (EBM). Met behulp van de zogeheten PICO(T)-vragen wordt beargumenteerd welke aspecten relevant zijn om de effectiviteit van de te beoordelen interventie te bepalen. Gelet op de palliatieve fase waarin verzoekster verkeert, wordt de meerwaarde van de te beoordelen interventie uitgedrukt in termen van behoud of verbetering van kwaliteit van leven en/of een gunstiger bijwerkingenprofiel bij minimaal gelijkwaardige effectiviteit (overlevingswinst) ten opzichte van de standaardbehandeling.

¹ Landelijke richtlijn Integraal Kankercentrum Nederland, Sarcoom en carcinosarcoom van de Uterus, 2010

² De bijwerkingen van liposomaal doxorubicine bestaan voornamelijk uit acute hypersensitieve reacties, slokdarmontsteking (oesophagitis) en het hand voetsyndroom (palmo-plantaire erythrodysesthesie)

³ Judson I(1), Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, van Oosterom AT, Clemons MJ, Kamby C, Hermans C, Whittaker J, Donato di Paola E, Verweij J, Nielsen S Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Eur J Cancer 2001 May,37(7).870-7.

⁴ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>

Op 30 augustus 2017 heeft het Zorginstituut een literatuursearch uitgevoerd waarbij de volgende zoektermen zijn gebruikt: ("liposomal doxorubicin"[Supplementary Concept] OR "liposomal doxorubicin"[All Fields]) AND ("uterus"[MeSH Terms] OR "uterus"[All Fields] OR "uterine"[All Fields]) AND ("leiomyosarcoma"[MeSH Terms] OR "leiomyosarcoma"[All Fields]))

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
2 oktober 2017

Onze referentie
2017043527

De literatuursearch leverde slechts vijf publicaties op over toepassing van liposomaal doxorubicine in de behandeling van gemetastaseerd uLMS. Twee publicaties betreffen overzichtsartikelen waarvan in één van deze artikelen tevens een casus is opgenomen over extra-uteriene LMS (euLMS).^{5 6} Er is geen literatuur met een passend bewijsprofiel⁷ gevonden, zoals non-inferiority studies, RCT's met equivalentie component of prospectieve observationele studies. Er werd één retrospectieve studie bij euLMS gevonden.⁸ In deze studie waren de cruciale uitkomstmaten kwaliteit van leven en/of toxiciteit niet opgenomen. Deze studie levert derhalve ook geen indirect bewijs voor een meerwaarde in termen van kwaliteit van leven, symptoomverlichting of gunstiger bijwerkingenprofiel bij minimaal gelijke overleving van de palliatieve behandeling met liposomaal doxorubicine bij het LMS. In de overzichtsartikelen werden ook geen andere studies met een passend bewijsprofiel of bewijs van lager niveau betrokken. De overige publicaties betreffen geen studies waarbij wordt gekeken naar de meerwaarde van liposomaal doxorubicine.^{9 10}

De medisch adviseur concludeert op basis van de literatuursearch dat er geen publicaties van hoge kwaliteit zijn als onderbouwing voor chemotherapie met liposomaal doxorubicine ter behandeling van een uterus leiomyosaroom. De behandelend arts heeft de keuze voor zijn behandeling gebaseerd op de fase II studie van Judson et al 2001.¹¹ Deze studie betreft echter een haalbaarheidsstudie (een fase II gerandomiseerde studie), waarvan de meerwaarde vervolgens bevestigd dient te worden in fase III studies met een passend bewijsprofiel. De effectiviteit en meerwaarde van liposomaal doxorubicine is derhalve niet afdoende aangetoond. Op basis van de literatuursearch en de beschikbare informatie komt de medisch adviseur tot de conclusie dat liposomaal doxorubicine ter behandeling van een uterus leiomyosaroom niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

⁵ Galizia D(1), Palesandro E, Nuzzo AM, Pignochino Y, Aliberti S, Aglietta M, Grignani G. Prolonged disease stability with trabectedin in a heavily pretreated elderly patient with metastatic leiomyosarcoma of the thigh and renal failure: a case report and review of the literature. *Oncol Res.* 2013;20(10):483-90.

⁶ Scurr M(1). Histology-driven chemotherapy in soft tissue sarcomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2011 Mar;12(1):32-45.

⁷ Dit betreft een inschatting van het soort onderzoek dat - gegeven de interventie en de indicatie - praktisch gezien wenselijk en haalbaar is, oftewel 'passend' is.

⁸ Shoushtari AN, Landa J, Kuk D, et al. Overall Survival and Response to Systemic Therapy in Metastatic Extrauterine Leiomyosarcoma. *Sarcoma.* 2016;2016:3547497.

⁹ Sutton G(1), Blessing J, Hanjani P, Kramer P; Gynecologic Oncology Group. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):749-52.

¹⁰ Judson I(1), Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, van Oosterom AT, Clemons MJ, Kamby C, Hermans C, Whittaker J, Donato di Paola E, Verweij J, Nielsen S. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2001 May;37(7):870-7.

¹¹ Judson I(1), Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, van Oosterom AT, Clemons MJ, Kamby C, Hermans C, Whittaker J, Donato di Paola E, Verweij J, Nielsen S. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2001 May;37(7):870-7.

Het advies

Zorginstituut Nederland heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Gelet op het bovenstaande adviseert Zorginstituut Nederland tot afwijzing van het verzoek.

Hoogachtend,

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
2 oktober 2017

Onze referentie
2017043527