

23 MRT 2016



Zorginstituut Nederland

201501113

1

> 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**  
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

0530.2016035307

Datum 22 maart 2016  
Betreft Herzien advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**  
2015162337

**Onze referentie**  
2016035307

**Uw referenties**  
G47 201501113 en  
G85 201501113

**Uw brieven van**  
21 december 2015 en  
4 maart 2016

Geachte mevrouw

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

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

#### **Medische beoordeling**

In het voorlopige advies van 19 januari 2016 gaf het Zorginstituut aan

- dat behandeling met cetuximab bij een patiënt met gemetastaseerde colorectale kanker zonder bewezen RAS-wild type status niet conform de Europees geregistreerde indicatie is;
- dat uit het dossier niet duidelijk was of de RAS-test werkelijk niet was uitgevoerd of dat er slechts sprake van was dat verweerder niet over de uitslag beschikte. Als mocht blijken dat de test wel is uitgevoerd en dat de uitslag RAS-wild type was (of ongemuteerd RAS) dan is er alsnog sprake van dat cetuximab conform de geregistreerde indicatie is voorgeschreven en dan is het wel verzekerde zorg.

Het verslag van de hoorzitting bevat onder meer

1. het door de heer Lemaire overgelegde stuk, klaarblijkelijk een uitslagformulier van het Chulabhorn Hospital, Cancer Molecular Diagnostics Unit in Bangkok, Thailand.
2. een weergave van de discussie en de vraag om uitleg over de voetnoot in het eerst advies d.d. 19 januari 2016.

*Ad 1.* Uit het uitslagformulier van het Chulabhorn Hospital in Thailand blijkt dat er moleculair diagnostische onderzoek is verricht naar de KRAS-status van het tumorweefsel. De uitslag ('analysed result') luidt: 'KRAS found no mutation'. Dit houdt hetzelfde in als de uitslag 'KRAS wild-type'. Daarmee is nu alsnog voldaan

aan het vereiste van bewijs van de RAS (of KRAS) wild type status van de tumor (bij behandeling met cetuximab in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan).

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
22 maart 2016

**Onze referentie**  
2016035307

Voorts vermeldt het uitslagformulier details over de gebruikte methode voor de KRAS-bepaling (DNA extractie, PCR amplificatie en directe sequencing). Het Zorginstituut beoordeelt in het kader van dit geschil niet de kwaliteit van de labbepaling in Thailand, evenmin als het Zorginstituut die van soortgelijke labbepalingen in Nederland zou beoordelen.

In een voetnoot vermeldt het formulier voorts een verwijzing naar een artikel van Rizzo S uit 2010.<sup>1</sup> Een voorlopige zoekactie op PubMed levert 1 artikel op van Rizzo S uit 2010. Het betreft een overzichtsartikel waarin de consequenties van KRAS- en andere mutaties worden uitgelegd en onderbouwd, echter zonder nieuwe relevante informatie voor de verzekerde status van cetuximab.

Op basis van de in het huidige dossier aanwezige gegevens moet er dus uitgaan worden van een aangetoonde KRAS wild type status van de tumor.

Ad 2. De discussie in de hoorzitting lijkt niet alleen te gaan over de verzekerde status van cetuximab, maar ook over irinotecan.

Vragen daarbij zijn:

2a. Is tweedelijns behandeling met irinotecan-bevattende chemotherapie verzekerde zorg?

2b. Wat is bedoeld in de voetnoot bij het advies van 19 januari 2016?

Ad 2a. Irinotecan is een intramuraal geneesmiddel en valt in beginsel onder het systeem van open aanspraak. Dat houdt in dat behandeling met irinotecan in beginsel verzekerde zorg is, tenzij het Zorginstituut anders heeft geadviseerd (bijvoorbeeld in verband met een onvoldoende aangetoonde therapeutische waarde).

Voor de vraag of behandeling met irinotecan verzekerde zorg is, is niet de richtlijn BR-CU 2125 van NZa bepalend. De NZa stelt wel een prestatieomschrijving en betaaltitel vast, geen oordeel of de behandeling valt onder het verzekerde basispakket.

Ad 2b. De tekst van de voetnoot was:

De volledige geregistreerde indicatie van irinotecan luidt: "Gevorderd colorectaal carcinoom: als eerstelijnsbehandeling in combinatie met fluoro-uracil en folinezuur. Gevorderd colorectaal carcinoom: als monotherapie als tweedelijnsbehandeling, indien behandeling met een gangbaar behandelingschema met fluoro-uracil heeft gefaald.

Gemetastaseerd colorectaal carcinoom: in combinatie met fluoro-uracil en folinezuur, met of zonder bevacizumab of in combinatie met capecitabine, met of zonder bevacizumab als eerstelijnsbehandeling. Gemetastaseerd colorectaal carcinoom, in combinatie met cetuximab bij EGFR-expressie die niet K-ras-

<sup>1</sup> Rizzo S, Bronte G, Fanale D, et al. Prognostic vs predictive molecular biomarkers in colorectal cancer: is KRAS and BRAF wild type status required for anti-EGFR therapy? Cancer Treat Rev. 2010 Nov;36 Suppl 3:S56-61. [Review]

gemuteerd is, als eerste- of tweedelijnsbehandeling, na falen van eerdere behandeling met irinotecan.”

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

De behandeling van verzoeker betrof deze laatste geregistreerde indicatie (Gemetastaseerd colorectaal carcinoom, in combinatie met cetuximab bij EGFR-expressie die niet K-ras-gemuteerd is, als eerste- of tweedelijnsbehandeling, na falen van eerdere behandeling met irinotecan).

**Datum**  
22 maart 2016

**Onze referentie**  
2016035307

In de meest recente beoordeling van cetuximab in combinatie met chemotherapie was het advies van het Zorginstituut aan de minister (brief aan de minister van 23 maart 2015 met kenmerk 2015007732):

“Bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen heeft cetuximab:

- in combinatie met FOLFIRI een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FOLFIRI alleen.
- in combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie (o.a. FOLFOX, CAPOX) is de therapeutische waarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen niet voldoende aangetoond.”

Het Zorginstituut heeft dus niet geadviseerd dat behandeling met irinotecan volgens deze laatste geregistreerde indicatie (namelijk gemetastaseerd colorectaal carcinoom, in combinatie met cetuximab bij EGFR-expressie die niet K-ras-gemuteerd is, als eerste- of tweedelijnsbehandeling, na falen van eerdere behandeling met irinotecan) geen verzekerde zorg zou zijn.

Op basis van de nieuwe gegevens in het dossier, in het bijzonder de uitslag van de labbepaling ‘KRAS no mutation found’, is behandeling van deze verzekerde met gemetastaseerde colorectale kanker met cetuximab in combinatie met irinotecan-bevattende chemotherapie wel verzekerde zorg, aldus de medisch adviseur.

#### **Juridische beoordeling**

Zorginstituut Nederland 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, concludeert Zorginstituut Nederland dat behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker met cetuximab in combinatie met irinotecan-bevattende chemotherapie verzekerde zorg is.

Ten slotte merkt Zorginstituut Nederland nog op dat de adviestaak van Zorginstituut Nederland beperkt is tot de vraag of een verzekerde 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 een zorgverzekeraar op basis van de aanvullende verzekering.

Hoogachtend,

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
22 maart 2016

**Onze referentie**  
2016035307



201501113  
Zorginstituut Nederland

ZIN A. 2015

> 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**  
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

0530.2016007935

Datum 19 januari 2016  
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**  
2015162337

**Onze referentie**  
2016007935

**Uw referentie**  
G47 201501113

**Uw brief van**  
21 december 2015

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 21 december 2015 aan Zorginstituut Nederland advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van chemotherapie met cetuximab en irinotecan, toegediend in het Udonthani Cancer Hospital (Udon Thani, Thailand). 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.

### **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.

Verzoeker woont in Thailand en heeft daar in 2014 twee spoedoperaties ondergaan waarbij een tumor is verwijderd. De diagnose luidt volgens een verklaring van de oncoloog in Thailand: 'Rectal cancer stage IV, T3N2M1, multiple lung and liver metastasis'. De vergoeding van deze operaties is niet in geschil, wel de chemotherapie die hij vervolgens ondergaat en dan met name de tweede kuur. Deze bestond uit een cetuximab-irinotecan schema gecombineerd met reguliere anti-emetica. Verweerder weigert vergoeding van de tweede kuur. Deze wordt geweigerd omdat er geen RAS-test is uitgevoerd. Dan is de indicatie voor cetuximab niet specifiek vastgesteld.

De oorspronkelijke Europese (EMA) registratie van cetuximab dateert van 2004 en betrof toen gebruik in combinatie met irinotecan bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker en expressie van de epidermale groeifactor receptor na falen van irinotecan-bevattende cytotoxische therapie. Cetuximab (Erbix®) is daarnaast geregistreerd voor toepassing bij hoofdhalstumoren, maar dit blijft hier buiten beschouwing.

Na de oorspronkelijke registratie werd duidelijk dat de werkzaamheid en veiligheid van cetuximab slechts voldoende waren bij die patienten van wie het tumorweefsel een bepaald genetische kenmerk liet zien, het zogeheten *KRAS wild-type* (ofwel niet-gemuteerd *KRAS*). De geregistreerde indicatie werd op 30 mei 2008 daarom gewijzigd zodanig dat bewijs van het *KRAS-wild-type* vereist was. Vervolgens zijn de genetische kenmerken waarbij EMA de werkzaamheid en veiligheid voldoende acht, nog verfijnd en aangescherpt. In plaats van *KRAS wild-type* is inmiddels *RAS-wild type* vereist (wat bij een beperkter aantal patienten het geval is). Dit leidde tot een nadere wijziging in de geregistreerde indicatie bij EMA op 21 november 2013:

"Erbix is geïndiceerd voor de behandeling van patienten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wildtype RAS-gen

- in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan,
- als eerstelijnsbehandeling in combinatie met FOLFOX,
- als monotherapie bij patienten bij wie behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen."

Deze geregistreerde indicatie is deels verzekerde zorg in Nederland, waarbij ook in Nederland een *RAS-wild type* testuitslag vereist is.<sup>1</sup> De meest recente beoordeling geldt met terugwerkende kracht ook voor 2014.

In het onderhavige geschil vond de behandeling plaats in 2014. Conform de geregistreerde indicatie bij EMA was toen zeker al bewijs van de *RAS*-status van de tumor vereist bij behandeling met cetuximab in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan.

Behandeling met cetuximab bij een patient met gemetastaseerde colorectale kanker zonder bewezen *RAS-wild type* status is dus niet conform de Europees geregistreerde indicatie; het is een off-label behandeling.

Overigens is uit het dossier niet duidelijk of de *RAS*-test werkelijk niet is uitgevoerd of dat er slechts sprake van is dat verweerder niet over de uitslag beschikt. Als mocht blijken dat de test wel is uitgevoerd en dat de uitslag *RAS-wild type* was (of ongemuteerd *RAS*) dan is er alsnog sprake van dat cetuximab conform de geregistreerde indicatie is voorgeschreven en dan is het wel verzekerde zorg.

Zorginstituut Nederland  
Pakket

Datum  
19 januari 2016

Onze referentie  
2016007935

<sup>1</sup> In de meest recente beoordeling (brief aan de Minister van VWS 23 maart 2015) heeft Zorginstituut Nederland vastgesteld  
"Bij patienten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen heeft cetuximab  
in combinatie met FOLFIRI een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FOLFIRI alleen  
- in combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie (o a FOLFOX, CAPOX) is de therapeutische waarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen niet voldoende aangetoond "

Ten slotte merkt de medisch adviseur nog op dat het advies slechts betrekking kan hebben op cetuximab, niet op de overige geneesmiddelen die deel uitmaken van de chemotherapie. Voor chemotherapie met irinotecan als zodanig (dus los van cetuximab) is een RAS-test niet vereist.<sup>2</sup>

Tweedelijnsbehandeling van een patiënt met gemetastaseerde colorectale kanker met chemotherapie op basis van irinotecan als zodanig is wel verzekerde zorg, aldus de medisch adviseur.<sup>1</sup>

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
19 januari 2016

**Onze referentie**  
2016007935

### **Juridische beoordeling**

Zorginstituut Nederland 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, concludeert Zorginstituut Nederland dat verzoeker niet in aanmerking komt voor de gevraagde vergoeding. In artikel 1.2 van de overeengekomen zorgverzekering is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorg wordt 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 om hierboven aangegeven redenen.

Ten slotte merkt Zorginstituut Nederland nog op dat de adviestaak van Zorginstituut Nederland beperkt is tot de vraag of een verzekerde 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 een zorgverzekeraar op basis van de aanvullende verzekering.

Hoogachtend,

---

<sup>2</sup> De volledige geregistreerde indicatie van irinotecan luidt: "Gevorderd colorectaal carcinoom: als eerstelijnsbehandeling in combinatie met fluoro-uracil en folinezuur. Gevorderd colorectaal carcinoom: als monotherapie als tweedelijnsbehandeling, indien behandeling met een gangbaar behandelingschema met fluoro-uracil heeft gefaald.  
Gemetastaseerd colorectaal carcinoom: in combinatie met fluoro-uracil en folinezuur, met of zonder bevacizumab of in combinatie met capecitabine, met of zonder bevacizumab als eerstelijnsbehandeling.  
Gemetastaseerd colorectaal carcinoom, in combinatie met cetuximab bij EGFR-expressie die niet K-ras-gemuteerd is, als eerste- of tweedelijnsbehandeling, na falen van eerdere behandeling met irinotecan."