

201500650

- 4 SEP. 2015



Zorginstituut Nederland

> 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

**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 2015108011

Datum 3 september 2015  
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**  
2015095962

**Onze referentie**  
2015108011

**Uw referentie**  
G47 201500650

**Uw brief van**  
7 augustus 2015

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 7 augustus 2015 aan Zorginstituut Nederland advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van de kosten van immunotherapie met PANVAC, uitgevoerd in Spanje en Nederland. 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.

#### *Achtergrond*

Bij verzekerde werd in maart 2014 een inoperabel gemetastaseerd pancreas-carcinoom (stadium IV) gediagnosticeerd. Na second opinion is op haar verzoek door de University of Texas MD Anderson Cancer Center (ACC), een behandelplan opgesteld. De behandeling bestond uit chemotherapie en immunotherapie door toedienen van PANVAC vaccin. Voor een operatie om tumormateriaal te verkrijgen voor het samenstellen van het vaccin is verzekerde nogmaals naar de ACC vestiging in Madrid (Spanje) gegaan. De chemotherapie werd in Nederland gegeven; de immunotherapie is uitgevoerd in de pauzes tussen de chemotherapiebehandelingen.

Verweerder heeft vergoeding afgewezen omdat immunotherapie met PANVAC niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De operatie voor het verkrijgen van weefsel voor de productie van het vaccin wordt gezien als onderdeel van de PANVAC behandeling. De kosten voor opnames en chemotherapie zijn wel vergoed.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
3 september 2015

**Onze referentie**  
2015108011

#### *Beoordeling*

Dat de PANVAC immunotherapie experimenteel is staat niet ter discussie. De behandelaar van ACC Madrid schrijft op 3 september 2014 dat verzekerde wordt opgenomen in het onderzoek GLIOVAC van ERC. Aan verzekerde zou gezegd zijn dat dit recent ontwikkelde vaccin niet eerder is toegepast bij pancreascarcinoom, en verzoeker erkent dat het een eigen keuze was om voor deze experimentele behandeling te kiezen.

#### *Oriënterende literatuursearch in Medline (PubMed):*

Zoektermen: panvac[All Fields] AND ("pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields])) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "pancreatic cancer"[All Fields]

1: Kaufman HL, Kim-Schulze S, Manson K, et al. Poxvirus-based vaccine therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *J Transl Med.* 2007;26;5:60.  
PURPOSE: An open-label Phase 1 study of recombinant prime-boost poxviruses targeting CEA and MUC-1 in patients with advanced pancreatic cancer was conducted to determine safety, tolerability and obtain preliminary data on immune response and survival.

PATIENTS AND METHODS: Ten patients with advanced pancreatic cancer were treated on a Phase I clinical trial. The vaccination regimen consisted of vaccinia virus expressing tumor antigens carcinoembryonic antigen (CEA) and mucin-1 (MUC-1) with three costimulatory molecules B7.1, ICAM-1 and LFA-3 (TRICOM) (PANVAC-V) and fowlpox virus expressing the same antigens and costimulatory molecules (PANVAC-F). Patients were primed with PANVAC-V followed by three booster vaccinations using PANVAC-F. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) was used as a local adjuvant after each vaccination and for 3 consecutive days thereafter. Monthly booster vaccinations for up to 12 months were provided for patients without progressive disease. Peripheral blood was collected before, during and after vaccinations for immune analysis.  
RESULTS: The most common treatment-related adverse events were mild injection-site reactions. Antibody responses against vaccinia virus was observed in all 10 patients and antigen-specific T cell responses were observed in 5 out of 8 evaluable patients (62.5%). Median overall survival was 6.3 months and a significant increase in overall survival was noted in patients who generated anti-CEA- and/or MUC-1-specific immune responses compared with those who did not (15.1 vs 3.9 months, respectively; P = .002).

CONCLUSION: Poxvirus vaccination is safe, well tolerated, and capable of generating antigen-specific immune responses in patients with advanced pancreatic cancer.

2: Petruccio CA, Kaufman HL. Development of the PANVAC-VF vaccine for pancreatic cancer. *Expert Rev Vaccines.* 2006;5(1):9-19.  
PANVAC-VF is a vaccine regimen composed of a priming dose of recombinant vaccinia virus and booster doses of recombinant fowlpox virus expressing

carcinoembryonic antigen, mucin-1 and a triad of costimulatory molecules (TRICOM), which include B7.1, intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte function-associated antigen-3. Vaccination is administered by subcutaneous injection followed by 4 days of local recombinant adjuvant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor at the vaccination site. The vaccine has been developed for patients with advanced pancreatic cancer and has now entered a randomized Phase III clinical trial. This review will describe the background of recombinant poxvirus technology for tumor vaccine development, detail the key preclinical studies supporting the regimen, review the clinical trials supporting the current Phase III study, and highlight the key challenges and future obstacles to successful implementation of PANVAC-VF for pancreatic cancer.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
3 september 2015

**Onze referentie**  
2015108011

Over Petruccio 2006:

PANVAC-VF<sup>®</sup> is a cancer vaccine therapy delivered through two viral vectors - recombinant vaccinia and recombinant fowlpox - which are given sequentially. Both vectors contain transgenes for the TAA MUC-1 and carcinoembryonic antigen (CEA), which are altered or overexpressed in many carcinomas. No survival benefit compared with palliative chemotherapy or best supportive care could be reported from a Phase III study with 250 patients of metastatic pancreatic cancer. The trial missed the end point and will not file a biologicals licensing application.<sup>1</sup>

Een oriënterende literatuursearch in Medline (PubMed) met de zoektermen 'panvac en pancreatic cancer' op 18 augustus 2015 levert 2 artikelen op. Een achtergrond review en een niet vergelijkend fase I onderzoek. Dit bevestigt dat de therapie niet kan worden beschouwd als behandeling die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Behandeling lijkt plaats te hebben gevonden in onderzoeksverband maar wellicht wordt bedoeld dat hetzelfde behandelprotocol wordt gevolgd. GLIOVAC was een onderzoek naar vaccinatie bij glioblastoom. Het is ook niet gebruikelijk dat bij deelname aan een onderzoek kosten bij de deelnemer (patiente) worden gedeclareerd.

Verweerder ziet de operatie die nodig was voor de vaccinproductie terecht als onderdeel van de immunotherapie, maar dit was ook geen onderdeel van de vergoedingsaanvraag, 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, is Zorginstituut Nederland van oordeel dat verzoeker niet in aanmerking komt voor de gevraagde vergoeding. In artikel A.3.2 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.

---

<sup>1</sup> Randomized Clinical Studies of Anti-tumor Vaccination - State of the Art in 2008  
[http://www.medscape.com/viewarticle/586232\\_9](http://www.medscape.com/viewarticle/586232_9) benaderd augustus 2015

Gelet op het advies van de medisch adviseur kan de therapie niet kan worden beschouwd als behandeling die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, zodat er geen sprake is van verzekerde zorg.

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**  
3 september 2015

**Onze referentie**  
2015108011