

24 MRT 2017



Zorginstituut Nederland

2016 01775

> 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
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

2017012399

Datum 23 maart 2017
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2017006872

Onze referentie
2017012399

Uw referentie
G47 201601775

Uw brief van
9 februari 2017

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 9 februari 2017 aan Zorginstituut Nederland advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van een irreversible electroporation behandeling met NanoKnife (hierna IRE-behandeling) uitgevoerd in Offenbach, 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 6 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 verzoeker 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 (nagekomen) stukken bestudeerd en deelt het volgende mee.

Verzoeker is bekend met prostaatcarcinoom Gleason 9 (4+5). Hij heeft hiervoor diverse medisch specialisten in Nederland bezocht en geïnformeerd naar behandel mogelijkheden, zoals chirurgische resectie en bestraling. Daarnaast heeft

verzoeker informatie ingewonnen over lokale therapieën. Vanwege de mogelijke bijwerkingen van deze behandelingen, welke verzoeker niet wenst te accepteren, heeft hij zich tot de radioloog in Duitsland gewend voor een IRE-behandeling. Deze behandeling heeft op 3 en 4 mei 2016 plaatsgevonden in Offenbach, Duitsland.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
23 maart 2017

Onze referentie
2017012399

Verweerder heeft de aanvraag van verzoeker afgewezen en voert aan dat IRE bij de behandeling van prostaatcarcinoom niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ter onderbouwing van dit standpunt wijst verweerder op het literatuuronderzoek dat door haar medisch adviseur is verricht. Tijdens dit onderzoek is gebruik gemaakt van brede zoektermen en gezocht op de naam van de behandeling in combinatie met het orgaan. Op basis van de uitkomsten van dit onderzoek komt verweerder tot de conclusie dat de IRE techniek veelbelovend lijkt, maar op dit moment nog niet kan worden beschouwd als rationele therapie conform de stand van de wetenschap en praktijk. Verweerder wijst hierbij op publicaties van Wagstaff 2016, Wendler 2017, Valerio 2015 en Wendler 2015.^{1 2 3}
⁴ Naar het oordeel van verweerder zijn met name de artikelen van de Duitse onderzoeksgroepen (Wendler) van belang.

Behandeling

IRE (Low-energy direct current (LEDC)) is een niet-thermische techniek voor lokale ablatie van solide tumoren of metastasen. Het werkingsprincipe van elektroporatie of elektropermeabilisatie is dat door elektrische pulsen blijvende (nano-) gaten ontstaan in de celmembraan. Deze gaten veroorzaken celdood, omdat de cel niet meer de homeostase kan handhaven. De laesies hebben een scherpe afgrenzing in tegenstelling tot andere ablatietechnieken waarbij een overgangszone te zien is met gedeeltelijk beschadigd weefsel. De nadelen van thermische ablatie zouden zich daarom bij het gebruik van IRE niet voordoen.^{1 5 6} Het doel van de focale behandeling is tumorreductie (oncologische controle) waarbij secundaire schade aan bloedvaten, zenuwen, urinewegen en blaas en rectum wordt voorkomen.⁷

Irreversibele elektroporatie (IRE) kan worden toegepast ter behandeling van prostaatkanker. In dat geval is er sprake van een minimaal-invasieve behandeling die alleen gericht is op de kwaadaardige delen van de prostaat. De goedaardige delen en de belangrijke structuren in en rondom de prostaat, zoals de plasbuis,

¹ Wagstaff PG, Buys M, van den Bos W, et al. Irreversible electroporation: state of the art. *Onco Targets Ther.* 2016;9:2437-46.

² Wendler JJ, Ganzer R, Hadaschik B, et al. Why we should not routinely apply irreversible electroporation as an alternative curative treatment modality for localized prostate cancer at this stage. *World J Urol.* 2017;35(1):11-20.

³ Valerio M, Ahmed HU, Emberton M. Focal Therapy of Prostate Cancer Using Irreversible Electroporation. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2015;18(3):147-52.

⁴ Wendler JJ, Ganzer R, Hadaschik B, et al. [Irreversible electroporation. Current value for focal treatment of prostate cancer]. *Urologe A.* 2015;54(6):854-62.

⁵ Scheffer H, Nielsen K, van Tilborg A, et al. Irreversibele elektroporatie. Een nieuwe vorm van beeldgestuurde tumorablatie. *Ned Tijdsch Geneesk.* 2014;158:A7176

⁶ Van den Bos, W. Focal therapy in prostate cancer. AMV-UvA 2016 Thesis benaderd februari 2017 via <http://dare.uva.nl/search?identifier=c05714c0-a7ce-4951-864d-ee92fc3e9d91>

⁷ Mathew MS, Oto A. MRI-guided focal therapy of prostate cancer. *Future Oncol.* 2017;13(6):537-549.

zenuwen en bloedvaten, blijven hierbij zoveel mogelijk bespaard. Naast eradicatie van de prostaatcellen is het doel het behouden van continentie en erectiele functies.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
23 maart 2017

Onze referentie
2017012399

Beoordeling literatuur

De medisch adviseur van verweerder heeft enkele niet nader genoemde publicaties, die bij het literatuuronderzoek zijn gevonden, aangemerkt als niet relevant. Om te bezien of er geen belangrijke publicaties zijn gemist, heeft het Zorginstituut op 28 februari 2017 een oriënterende literatuursearch uitgevoerd met de volgende zoektermen; irreversible[All Fields] AND ("electroporation"[MeSH Terms] OR "electroporation"[All Fields]) AND ("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields]).

Uit deze search kwamen, naast de door de medisch adviseur van verweerder aangehaalde artikelen, ook enkele meer recente relevante artikelen naar voren. Hierbij wordt met name gewezen op de systematische review van Valerio et al (2017)⁸ en een review van McClure (2017).⁹

De systematische review van Valerio et al (2017) onderzocht de effectiviteit van verschillende technieken van selectieve ablatie bij prostaatcarcinoom. Geconcludeerd werd dat lokale ablatie bij prostaatcarcinoom weliswaar veilig is, maar dat de oncologische uitkomst van de behandeling nog moet worden vastgesteld. In de systematische review wordt gewezen op drie studies die toegespitst zijn op IRE. Zo bestaat er een fase 1 'proof of concept' studie, uitgevoerd bij 16 patiënten (Van den Bos 2016) en twee (deels overlappende) retrospectieve case series (Ting 2016 en Valerio 2014) uitgevoerd bij respectievelijk 25 en 34 patiënten.¹⁰ Uit deze drie studies kan worden opgemaakt dat de behandeling goed wordt verdragen, maar dat er onvoldoende betrouwbare evidence is over de werking van IRE bij prostaatcarcinoom.

McClure (2017) geeft in een (niet systematisch) overzicht van focale ablatie technieken, waaronder IRE, als behandeling van prostaatcarcinoom aan dat er geen RCT's zijn die deze technieken vergelijken met radicale prostatectomie of radiotherapie. Daarbij bedraagt de follow-up duur van de studie voor wat betreft de uitkomsten van de oncologische behandelingen niet langer dan 12 maanden.

⁸ Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;71(1):17-34.

⁹ McClure TD, Margolis DJ, Hu JC. Partial gland ablation in the management of prostate cancer: a review. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):156-160

¹⁰ - Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU, et al. Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:343-7.

- Ting F, Tran M, Bohm M, et al. Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:46-52.

- van den Bos W, de Bruin DM, Jurhill RR, et al. The correlation between the electrode configuration and histopathology of irreversible electroporation ablations in prostate cancer patients. *World J Urol* 2016;34:657-64.

Richtlijnen en standpunten

Naast de hiervoor genoemde publicaties heeft de medisch adviseur ook de bestaande richtlijnen en standpunten bij haar beoordeling betrokken.

Zo beschouwt de Europese richtlijn 'Prostate cancer' (2016)¹¹ (onder meer) elektroporatie als een behandeloptie die in een vroeg stadium van ontwikkeling verkeert en wordt deze niet behandeld in de richtlijn.

Dit sluit aan bij het standpunt van het Engelse NICE (December 2016)¹² dat er onvoldoende bestaande evidence is over de veiligheid en werkzaamheid van IRE als behandeling van prostaatkanker. Deze procedure zou alleen in studieverband moeten worden uitgevoerd. Ook de Amerikaanse verzekeraar Aetna (2016)¹³ acht IRE voor (onder meer) prostaatkanker als een experimentele behandeling.

Conclusie

De medisch adviseur van het Zorginstituut komt op basis van deze publicaties tot de conclusie dat er studies met een langere follow up duur nodig zijn die de uitkomsten van oncologische behandelingen inzichtelijk maken. Er ontbreken vergelijkende studies waarbij lange termijn uitkomsten bekend zijn over tumorcontrole en beter behoud van kwaliteit van leven wat betreft continentie en erectiele functies. Dit komt ook overeen met de internationale standpunten.

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, nu irreversibele elektroporatie bij prostaatscarcinoom niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Hoogachtend,

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
23 maart 2017

Onze referentie
2017012399

¹¹ Mottet N, et al. EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer maart EAU 2016 benaderd februari 2017 via

<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>

¹² NICE Irreversible electroporation for treating prostate cancer. Interventional procedures guidance [IPG572] Published date: December 2016 benaderd februari 2017 via

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg572/resources/irreversible-electroporation-for-treating-prostate-cancer-1899872104832197>

¹³ Aetna: Policy 0828 Irreversible Electroporation (NanoKnife) Last Review 11/18/2016 benaderd februari 2017 via

http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0828.html