

Eekholt 4
1112 XH DiemenPostbus 320
1110 AH Diemen(020) 797 85 55
(020) 797 85 00info@cvz.nl
www.cvz.nl

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

24 JUN 2013

Uw brief van
15 april 2013Uw kenmerk
G47 2012.02018/12/GDatum
21 juni 2013Ons kenmerk
ZA/2013074726Behandeld door
mw. mr.Doorkiesnummer
(020) 797 87 07Zaaknummer
2013051781Onderwerp
Advies als bedoeld in artikel 114 Zoraverzekeringswet

N

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 15 april 2013 aan het College voor zorgverzekeringen advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Wijlen verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van de combinatietherapie van Abraxane® met gemcitabine voor de indicatie gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas. Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Het College 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 het College dit dossier voor een medische beoordeling voorgelegd aan zijn medisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd en deelt het volgende mee.

Op basis van informatie van de behandelaar was verzoeker (63 jaar) gediagnosticeerd met adenocarcinoom van de pancreas (stadium IV) met uitzaaiingen in subcarinale lymfeklieren, supraclaviculaire lymfeklieren en mogelijk longen. Cytologisch kon geen onderscheid gemaakt worden tussen primair pancreas- of longcarcinoom, maar anamnestic paste het ziektebeeld het best bij primair pancreascarcinoom. Volgens de behandelend arts in Nederland was de ziekte ongeneeslijk en tolereerde verzoeker door haar conditie geen palliatieve chemotherapie, zij was geïndiceerd voor maximaal ondersteunende zorg, aldus de behandelend arts. In India heeft vervolgens behandeling plaatsgevonden middels combinatiechemotherapie gemcitabine en Abraxane®, gepland voor 3 cycli met toediening op dag 1, 8 en 15 met een cyclusduur van 28 dagen.

Uiteindelijk zijn dag 1 en 8 van de eerste cyclus toegediend. Terug in Nederland werd, blijkens de brief van de internist d.d. 23-9-2012, gestart met gemcitabine monotherapie.

In geschil is de vraag, of de combinatietherapie van Abraxane® met gemcitabine voor de indicatie gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Abraxane® (NAB-paclitaxel) is een andere formulering van conventioneel paclitaxel (surfactant/solvent-based paclitaxel, afgekort SB-paclitaxel). NAB-paclitaxel bevat humaan serum albumine-paclitaxel nanodeeltjes, waar paclitaxel aanwezig is in een niet-kristallijne, amorge toestand. *In vitro* is aangetoond dat de aanwezigheid van albumine het transport van paclitaxel over endotheliale cellen bevordert. Gezien de farmacologische verschillen worden NAB-paclitaxel en SB-paclitaxel niet als onderling uitwisselbaar beschouwd (er is geen sprake van bioequivalentie). In Europa c.q. Nederland is NAB-paclitaxel alleen geregistreerd als monotherapie voor de tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker.¹ Overigens is ook SB-paclitaxel niet geregistreerd voor de behandeling van het gemetastaseerde pancreascarcinoom² en ook in de Verenigde Staten is Abraxane® niet geregistreerd voor de indicatie gemetastaseerd pancreascarcinoom.³ Gemcitabine is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas.⁴ De combinatie gemcitabine en Abraxane® voor deze indicatie is niet geregistreerd en betreft dus off-labelgebruik.

Zowel gemcitabine als Abraxane® zijn geneesmiddelen die onderdeel uitmaken van een behandeling die plaatsvindt door en onder verantwoordelijkheid van een medisch-specialist. Deze (combinatie van) geneesmiddelen vallen daarom als zodanig onder de aanspraak van de in de Zvw vastgelegde en in artikel 2.1 en 2.4 Bzv omschreven prestaties geneeskundige zorg. De verzekerde prestaties worden mede bepaald door het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Voor de beoordeling aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'⁵ dient de combinatiebehandeling te worden vergeleken met de 'gouden standaard', oftewel de in Nederland gangbare standaardbehandeling voor deze indicatie. De combinatiebehandeling wordt als zodanig beoordeeld en niet voor de twee geneesmiddelen afzonderlijk, omdat het combineren van geneesmiddelen tot specifieke eigenschappen kan leiden voor zowel de effectiviteit als bijwerkingen.

In casu betreft het de eerstelijns behandeling voor gemetastaseerde adenocarcinoom van de pancreas. Als standaardbehandeling dient volgens de Nederlandse richtlijn (2011)⁶ bij patiënten met een primair lokaal irresectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom gemcitabine te worden overwogen. Ook de beroepsgroep, de commissie beoordeling oncologische middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging van Medische Oncologie (NVMO), stelt dat '*voor patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom (...) er buiten monotherapie met gemcitabine geen andere geaccepteerde chemotherapeutische behandelmogelijkheden*' zijn.⁷

Op basis van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat de momenteel in Nederland gangbare standaardbehandeling voor de indicatie 'gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas' bestaat uit gemcitabine monotherapie. De effectiviteit van de behandelingcombinatie gemcitabine en NAB-paclitaxel dient daarom te worden vergeleken met gemcitabine monotherapie.

Hiertoe is op 6 mei 2013 is een literatuursearch uitgevoerd in Medline met de zoekstring:

(paclitaxel OR abraxane OR ABI-007) AND gemcitabine AND pancreat*[tiab]

Voor inclusie kwamen *full-text* peer reviewed artikelen in aanmerking van vergelijkend, gerandomiseerd onderzoek naar patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas die behandeld zijn met gemcitabine in combinatie met Abraxane®. Klinisch

relevante uitkomstmaten zijn algehele overleving, kwaliteit van leven en toxiciteit. Ook surrogaatuitkomstmaten voor algehele overleving, zoals progressievrije overleving of tumorrespons, kunnen van toepassing zijn indien er aanwijzingen zijn dat deze klinisch relevant zijn, bijvoorbeeld door positieve effecten op kwaliteit van leven.^{8,9}

Uit de literatuursearch kwamen de abstracts van 12 gepubliceerde artikelen naar voren en één conferentieverlag. Bij beschouwing kwam geen van deze publicaties kwam in aanmerking voor inclusie voor verdere inhoudelijke beoordeling (zie tabel 1 voor de gevonden studies en redenen van exclusie). Er is daarmee geen evidentie voorhanden waaruit de effectiviteit van nab-paclitaxel met gemcitabine blijkt ten opzichte van gemcitabine monotherapie.

De behandelingcombinatie gemcitabine en NAB-paclitaxel voldoet daarom niet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en is daarmee geen verzekerde prestatie, aldus de medisch adviseur.

Tabel 1: Geëxcludeerde studies

1 ^e auteur, jaar	Reden van exclusie
Hosein, 2013 ¹⁰	Geen vergelijkende studie; niet-gemetastaseerd pancreascarcinoom, andere behandeling (nab-paclitaxel monotherapie)
Tsimberidou, 2013 ¹¹	Fase I studie, andere indicatie (verschillende kankertypes), andere behandeling (nab-paclitaxel + gemcitabine + bevacizumab)
Ko, 2012 ¹²	Fase I studie, andere behandeling (nab-paclitaxel + gemcitabine + capecitabine)
Von Hoff, 2011 ¹³	Fase I/II studie, doel om maximum tolereerbare dosering te bepalen en veiligheidsdata te verkrijgen
Hartlapp, 2013 ¹⁴	Case report, niet-gemetastaseerd pancreascarcinoom, andere behandeling (neoadjuvant, nab-paclitaxel + gemcitabine + FOLFIRINOX)
Klimant, 2013 ¹⁵	Case report, andere behandeling (ook oxaliplatine, docetaxel en capecitabine)
Saif, 2013 ¹⁶	Overzichtsartikel
Zhang, 2013 ¹⁷	Fase I/II studie, onderzoek naar dosis-limiterende toxiciteit en maximum tolereerbare dosering
Belli, 2012 ¹⁸	Overzichtsartikel
Heinemann, 2012 ¹⁹	Overzichtsartikel
Hidalgo, 2012 ²⁰	Overzichtsartikel
Rich, 2012 ²¹	Fase II studie, niet-gemetastaseerd pancreascarcinoom, andere behandeling (SB-paclitaxel, radiotherapie)
Von Hoff, 2013 ²²	Abstract van conferentie, beperkte informatie, geen peer reviewed publicatie

Referenties

- EMA. SPC Abraxane. 2013. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf.
- CBG. SPC Paclitaxel. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h16265.pdf>.
- FDA. Label Abraxane. 2012. via http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021660s031lbl.pdf.
- CBG. SPC Gemcitabine. 2011. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h17854.pdf>.
- CVZ. Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk. Diemen, 2007. via http://cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/rapporten/2007/rpt0711+stand+wetenschap+en+praktijk.pdf.

6. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn pancreascarcinoom. 2011. via <http://www.oncoline.nl/pancreascarcinoom>.
7. NVMO. FOLFIRINOX bij het gemetastaseerd pancreascarcinoom. 2013. via <http://www.nvmo.eu/files/NVMO-commissie%20BOM/Pancreascarcinoom/MO2%20mei%202012%20-%20FOLFIRINOX%20bij%20het%20gemetastaseerd%20pancreascarcinoom.pdf>.
8. CHMP/EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 Rev. 3 -- 14-12-2005) + appendices including the Methodological Considerations for Using Progression-Free Survival (PFS) as Primary endpoints in confirmatory trials for registration. 2008. via <http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm>.
9. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
10. Hosein PJ, de Lima LG, Jr., Pastorini VH, et al. A phase II trial of nab-Paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2013;36:151-6.
11. Tsimberidou AM, Ye Y, Wheler J, et al. A phase I study of hepatic arterial infusion of nab-paclitaxel in combination with intravenous gemcitabine and bevacizumab for patients with advanced cancers and predominant liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:955-63.
12. Ko AH, Truong TG, Kantoff E, et al. A phase I trial of nab-paclitaxel, gemcitabine, and capecitabine for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:875-81.
13. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4548-54.
14. Hartlapp I, Muller J, Kenn W, et al. Complete pathological remission of locally advanced, unresectable pancreatic cancer (LAPC) after intensified neoadjuvant chemotherapy. *Onkologie* 2013;36:123-5.
15. Klimant E, Markman M, Albu DM. Clinically meaningful responses to sequential gemcitabine-based chemotherapy regimens in a patient with metastatic pancreatic cancer. *Case Rep Oncol* 2013;6:72-7.
16. Saif MW. Advancements in the management of pancreatic cancer: 2013. *JOP* 2013;14:112-8.
17. Zhang DS, Wang DS, Wang ZQ, et al. Phase I/II study of albumin-bound nab-paclitaxel plus gemcitabine administered to Chinese patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:1065-72.
18. Belli C, Cereda S, Reni M. Role of taxanes in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2012;18:4457-65.
19. Heinemann V, Haas M, Boeck S. Systemic treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:843-53.

20. Hidalgo M, Von Hoff DD. Translational therapeutic opportunities in ductal adenocarcinoma of the pancreas. Clin Cancer Res 2012;18:4249-56.
21. Rich TA, Winter K, Safran H, et al. Weekly paclitaxel, gemcitabine, and external irradiation followed by randomized farnesyl transferase inhibitor R115777 for locally advanced pancreatic cancer. Onco Targets Ther 2012;5:161-70.
22. Van Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP. Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). J Clin Oncol 2013;31:LBA148.

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 wijlen verzoeker niet in aanmerking komt voor de gevraagde vergoeding. In artikel B4 van de overeengekomen zorgverzekering is bepaald dat 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. De behandelingcombinatie gemcitabine en NAB-paclitaxel voldoet niet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en is daarmee geen verzekerde prestatie

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.

Hooftachtend