

Onderwerp:	<b>Combinatiebehandelingen (oppervlakkige en totale) hyperthermie met dendritische celtherapie bij levermetastasen zijn geen te verzekeren prestaties</b>
Samenvatting:	Totale oppervlakkige hyperthermie in combinatie met dendritische celtherapie bij diverse maligniteiten is niet aan te merken als een behandeling volgens de stand van wetenschap en praktijk
Soort uitspraak:	AaZ = adviesaanvraag Zvw
Datum:	24 april 2006

Onderstaand de volledige uitspraak.

#### **De adviesaanvraag**

Het betreft een 63-jarige vrouw met een in de lever gemetastaseerd pancreaskopcarcinoom (mogelijk een galgangcarcinoom). Door dr. Gorter in Keulen wordt een behandeling voorgesteld met oppervlakkige en gehele hyperthermie in combinatie met dendritische celtherapie.

Het College gaat ervan uit dat u wilt weten of de voorgestelde behandeling tot de verzekerde prestaties krachtens de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving behoort.

#### **Wet- en regelgeving**

Zorgverzekeringswet, artikel 11, eerste lid, onderdeel a, Besluit Zorgverzekering, artikel 2.1, eerste en tweede lid, en 2.4, eerste lid.

Ingevolge artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering wordt de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Ingevolge artikel 2.4, eerste lid omvat *geneskundige zorg*: zorg zoals huisartsen, medisch specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, (...)

#### **Overwegingen**

In de Nota van Toelichting bij het Besluit Zorgverzekering is het volgende opgemerkt: De inhoud en omvang van de zorgvormen worden niet alleen bepaald door de omschrijvingen in de artikelen 2.4 tot en met 2.15 maar ook door het tweede lid van artikel 2.1.

Dit tweede lid, samen met de woorden "plegen te bieden" in de artikelen 2.4 en verder (de te verzekeren prestaties), is een geactualiseerde vertaling van het gebruikelijkheids criterium zoals dat op grond van de Ziekenfondswet voor de huisartsen- en de medisch-specialistische zorg was geregeld.

Bij de beoordeling of aan deze voorwaarde is voldaan, sluit het College zich - zoals voorheen voor de gebruikelijkheidsbeoordelingen onder het regime van de inmiddels ingetrokken Ziekenfondswet - aan bij hetgeen daarover is gesteld in de uitspraak van de CRvB van 30 september 2004 (RZA 2004, 179), namelijk dat hierbij alle relevante gegevens in aanmerking dienen te worden genomen, waaronder met name literatuur, weten-

schappelijke onderzoeken en gezaghebbende meningen van specialisten. Het College laat zich daarbij adviseren door zijn medisch adviseur.

#### Werkwijze bij de beoordeling door de medisch adviseur

De medisch adviseur volgt het principe van 'evidence based medicine': een systematische zoekstrategie naar relevante literatuur en beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geselecteerde onderzoeken.

Een systematische zoekstrategie vindt plaats in

- de internationale medisch-wetenschappelijke databases, bijv. "MEDLINE" (via PubMed), de Cochrane library en het "International network of agencies for health technology assessment" (INAHTA).

Er wordt gezocht met behulp van de MESH (medical subject headings); er wordt niet gelimiteerd gezocht dat wil zeggen; er vindt geen uitsluiting plaats van primaire onderzoeken, editorials, letters, of case reports. Ook wordt (daar het vaak om nieuwe behandelingen gaat) free text gezocht naar referenties waaraan nog geen trefwoorden zijn toegekend.

Naar gelang het onderwerp wordt ook specifiek gezocht naar gepubliceerde meningen van experts op het betreffende vakgebied en naar meningen/opvattingen van relevante organisaties of belangenverenigingen.

- Verder wordt ook altijd gezocht naar Nederlandse en buitenlandse richtlijnen en adviezen.
- Via Google wordt naar opvattingen van buitenlandse (bijv. Engelse, Amerikaanse) zorgverzekeraars of andere instanties gezocht.

De searches worden om de twee jaar herhaald, en zondig eerder in geval van belangrijke actuele ontwikkelingen. Er wordt met deze werkwijze zo volledig mogelijk gezocht naar alle literatuur, onderzoeken, artikelen en gezaghebbende gepubliceerde meningen/opvattingen betreffende de nieuwe behandeling in binnen- en buitenland.

#### Selectie en Beoordeling

Uit de gevonden literatuur worden voor verdere beoordeling die artikelen geselecteerd die betrekking hebben op de vraagstelling.

De beoordeling van artikelen vindt, waar dit kan, zoveel mogelijk plaats met behulp van controlelijsten ter beoordeling van de methodologische kwaliteit van medische artikelen.

Aan de onderzoeken wordt waar mogelijk een level of evidence toegekend conform EBRO-richtlijnen (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling).

#### De uiteindelijke conclusie:

Bij voorkeur moeten beslissingen op basis van 'best evidence' worden genomen.

In het kader van de toetsing van de waarde van een nieuwe behandeling dient altijd vergeleken te worden met de bestaande 'gouden standaard behandeling' (de klassieke behandeling).

De nieuwe behandeling wordt beoordeeld in vergelijking tot de klassieke behandeling waarbij zowel de werking, de bijwerkingen als de lange termijn (follow-up) resultaten ten opzichte van de 'gouden standaard' behandeling worden meegenomen.

Er moet minimaal sprake zijn van een ingreep of behandeling met een tenminste vergelijkbare werking op vergelijkbare harde klinische uitkomstmaten in de zin van resultaten en van voldoende lange termijn follow-up van patiënten om te kunnen spreken van een gebruikelijke behandeling.

Indien uit tenminste twee kwalitatief verantwoorde studies op 'fase 3 niveau' blijkt dat de behandeling in kwestie een (meer)waarde heeft ten opzichte van de behandeling die tot nog toe in de internationale kring van de beroepsgenoten geldend is (de zogenaamde 'gouden standaard behandeling'), dan moet worden geconcludeerd dat de be-

---

<sup>1</sup> Deze studies moeten opgezet en gerapporteerd zijn aan de hand van de internationaal geaccepteerde 'evidence based' methode.

handeling in kwestie (inmiddels) een 'gebruikelijke' behandeling is in de internationale kring van de beroepsgenoten.

Indien uit tenminste twee kwalitatief verantwoorde studies op 'fase 3 niveau' blijkt dat de behandeling in kwestie *niet* tenminste vergelijkbaar is qua werkzaamheid, c.q. effectiviteit en vergelijkbare uitkomsten (in de follow-up) ten opzichte van de 'gouden standaard behandeling', dan luidt de conclusie dat de behandeling in kwestie niet gebruikelijk is in de internationale kring van de beroepsgenoten. In deze gevallen zal de medisch adviseur geen aandacht meer besteden aan onderzoeken van mindere bewijskracht of literatuur. Deze kunnen immers de uitkomsten van de 'fase 3' onderzoeken, welke wetenschappelijk van een hogere orde zijn, niet aantasten.

Indien geen (afgeronde) studies op 'fase 3 niveau' gepubliceerd zijn, betreft de medisch adviseur ook evidence van lagere orde en publicaties van gezaghebbende meningen van medisch specialisten in zijn beoordeling. De mate van consistentie van deze onderzoeken of publicaties is dan bepalend voor het antwoord op de vraag of de behandeling in kwestie als "voldoende beproefd en deugdelijk" moet worden bevonden.

Er is aldus sprake van een hiërarchie van evidence: sterke evidence verdringt zwakkere. Niet is uitgesloten dat een beslissing ook op basis van evidence van een lagere orde kan worden genomen.

Het enkele, op zichzelf staande feit dat een nieuwe behandeling wordt verstrekt volgens de desbetreffende regelgeving van het land waar de behandeling in kwestie wordt verleend, zonder dat sprake is van evidence, acht het College onvoldoende om tot het standpunt over te gaan dat de behandeling gebruikelijk is in de internationale kring van de beroepsgenoten.

### **Medische beoordeling**

De primaire vraagstelling luidt als volgt: is een behandeling van dendritische celtherapie in combinatie met oppervlakkige en totale hyperthermie een gebruikelijke behandeling bij levermetastasen? De primaire tumor: pancreaskop- of galgangcarcinoom.

Door de zorgverzekeraar wordt ook een gebruikelijkheidsoordeel gevraagd over de afzonderlijke behandelingen.

Onderliggende vragen: zijn de afzonderlijke behandelingen oppervlakkige hyperthermie en/of totale body hyperthermie en dendritische celtherapie gebruikelijk bij maligniteiten (specifieke indicaties)?

### Hyperthermie gebruikelijke behandeling bij maligniteiten?

Onderzoek

- Er is een search in Med-line uitgevoerd met Pub-med op 13-02-2006 en 2-03-2006.
- Zoektermen: hyperthermie [MeSH]
- Resultaat: 15741 artikelen.
- De vraagstelling is niet specifiek genoeg (te breed). Daarom is specifiek gezocht.

Aangezien het een behandeling bij maligniteiten betreft is de combinatie met zoekterm 'neoplasm' gebruikt.

De search bij de combinatie van 'neoplasm' and 'hyperthermie met uitzondering van dieronderzoek' (Zoektermen: hyperthermia whole/total body/ not animals and neoplasm/therapy) levert 213 artikelen op. Daarna werd alleen op klinische studies geselecteerd. Resultaat: 35 artikelen.

#### *Selectiecriteria*

Studies werden geïncludeerd die aan de volgende criteria voldeden: het moet gaan om klinische studies met patiënten, primaire tumor: galgang- of pancreaskop-carcinoom of een levermetastase.

Resultaat 0 artikelen.

Er is ook free text gezocht omdat het onderwerp actueel is en er veel over wordt gepubliceerd zonder dat de termen al geïndexeerd zijn.

*Zoektermen:* hyperthermia and body and cancer or neoplasm.

*Selectiecriteria:* studies werden geïnccludeerd die aan de volgende criteria voldeden. Het moet gaan om klinische studies met patiënten, primaire tumor: galgang- of pancreaskop carcinoom of een levermetastase.  
Resultaat 0 artikelen.

#### Dendritische cellen gebruikelijke behandeling bij maligniteiten?

##### Onderzoek

De algemene brede search naar dendritic cells [MeSH] en dendritic cells levert 16625 en 19034 artikelen op; de combinatie van dendritic cells en neoplasma (zoekterm dendritic cells [MeSH] and neoplasm/therapy [MeSH]) levert 876 artikelen op.

Daarbij blijken er 169 clinical trials en 230 reviews te zijn.

Ook hier is duidelijk dat er veel specifiek gezocht moet worden.

In casu is de *specifieke indicatie* de behandeling bij levermetastasen.

Daarom is gezocht naar de behandeling van dendritische cellen bij levermetastasen.

*Zoektermen:* Liver neoplasms/secondary [MeSH] and Dendritic cells [MeSH], not animal.

*Selectiecriteria:* klinische studie bij minimaal 10 patiënten met levermetastasen.

*Resultaat:* 1 artikel.<sup>1</sup>

Deze studie betrof eerst een fase I onderzoek bij een CEA producerende maligniteit gevolgd door een fase II onderzoek bij 24 patiënten met een levermetastase door een coloncarcinoom. De veiligheid en mogelijkheid van met CEA mRNA geactiveerde dendritische cellen werd nagegaan.

Er was 1 complete response, 2 minimale responses, 3 stabiel en 18 progressief.

In de fase II studie werd bij 9 van de 13 patiënten een terugval gezien na gemiddeld 122 dagen. De immunisatie werd goed getolereerd.

#### Dendritische cellen in combinatie met hyperthermie een gebruikelijke behandeling?

##### Onderzoek

Gezocht naar artikelen met de vraagstelling: is een behandeling van dendritische celtherapie in combinatie met oppervlakkige en algehele hyperthermie een gebruikelijke behandeling?

*Zoektermen breed:* dendritic cells [All fields] and hyperthermia, induced" [MeSH Terms] or hyperthermia [Text word] not animal levert 8 artikelen op.<sup>2-9</sup>

*Selectiecriteria:* klinische studies

*Resultaat* 0 artikelen.

Omdat de dendritische celtherapie een vorm is van immunotherapie, is voor de volledigheid ook gezocht met de zoektermen; immunotherapy and hyperthermia and neoplasm/therapy not animals.

Deze zoekstrategie levert 1 artikel op.<sup>10</sup> Dit artikel gaat over een fase I /fase II trial onderzoek bij 9 patiënten met een colorectaal adenocarcinoom. 6 van hen werden ook bestraald. De focus betrof deze 6 patiënten. De onderzoeksvraag was of door de behandeling met de combinatie van hyperthermie en dendritische cellen, het effect van de radiotherapie veranderde.

Ook werd gekeken of de behandeling werd getolereerd. Een scan na 1 maand follow-up liet geen effect zien in 5 patiënten; 1 patiënt had een partiële response. 3 patiënten hadden een toxische reactie.

#### Dendritische cellen in combinatie met hyperthermie een gebruikelijke behandeling bij maligniteiten?

Vervolgens is specifiek gezocht naar de combinatie van deze behandeling bij maligniteiten.

*Zoektermen:* dendritic cells and hyperthermia/ induced and neoplasm/therapy

*Selectiecriteria:* klinische studies bij mensen

*Resultaat:* 0 artikelen

Ook is in de **Cochrane** gezocht: geen systematische reviews en in de **INAHTA**: geen relevante rapporten.

Verder is gezocht naar **meningen/opvattingen** van buitenlandse instanties/orgverzekeraars en meningen/opvattingen van Nederlandse deskundigen.

**Resultaat:** bij het UMC St Radboud loopt onderstaand onderzoek: vaccinatie van anti-geen-beladen dendritische cellen bij

- patiënten met een melanoom (stadium III en stadium IV).
- patiënten met dikke darmmaligniteit en uitzaaïngen die tot de lever zijn beperkt, en bij wie geen chirurgische verwijdering van deze uitzaaïngen mogelijk is.
- patiënten met Multipel Myeloom of de ziekte van Kahler. Bij deze patiënten is met intensieve chemotherapie de ziekte voor een langere periode goed te onderdrukken, maar niet te genezen

**Bron:** <http://www.stichting-notk.nl/onderzoek.html> geraadpleegd op 06-02-2006.

Het onderzoek heeft tot nu toe zeer goede resultaten opgeleverd, maar het is nog zeker niet zover dat er van een *standaardtherapie* kan worden gesproken. Om dat te bereiken moet nog veel onderzoek worden gedaan, maar de huidige resultaten geven zeker aanleiding tot optimisme. Bij meerdere patiënten is een langdurige stilstand van de groei van hun ziekte waargenomen, terwijl deze groei voorafgaand aan de vaccinatie duidelijk aanwezig was. Ook is een evidente afname van de omvang van uitzaaïngen waargenomen, en zelfs het al gedurende meerdere jaren aanhoudende verdwijnen van uitzaaïngen. Daarnaast heeft intensief onderzoek naar de meting van de beoogde immunreactie opgeleverd dat de uitslag van een huidtest na afloop van de vaccinatie mogelijk een voorspellende betekenis heeft op het effect van de vaccinatie. Wanneer dit laatste kan worden bevestigd bij een groter aantal patiënten zou dit een belangrijk hulpmiddel kunnen zijn om in een vroeg stadium de patiënten te selecteren die de meeste baat bij de behandeling hebben.

#### **Verzekeraars VS:**

##### Aetna

*Dendritische cell immunotherapie* is experimenteel en nog verkerend in een onderzoeksfase.

Bij een beperkt aantal indicaties kan *hyperthermie* geïndiceerd zijn.

Zie letterlijke tekst: Sequential radiation - local/regional external hyperthermia only for superficial recurrent melanoma, chest wall recurrence of breast cancer and cervical lymph node metastases from head and neck cancer.

Regional hyperthermic melphalan perfusion in members with stage II And IIIA extremity melanoma.

##### Regence Group:

*Adoptieve immunotherapie* waaronder behandeling met antigeen beladen dendritische cellen; experimenteel.

##### *Hyperthermie*

Lokale hyperthermie kan als medisch noodzakelijk beschouwd worden wanneer toegepast in combinatie met radiotherapie of radiotherapie en chemotherapie bij behandeling van patiënten met een primair of gemetastaseerd cutaan of subcutane superficiële tumor, blaas-, cervix- of rectumtumoren bij wie een eerdere behandeling heeft gefaald of bij patiënten die niet geschikt zijn voor conventionele therapie.

Lokale hyperthermie is experimenteel wanneer deze afzonderlijk of in combinatie met chemotherapie wordt toegepast, zonder radiotherapie.

Algehele/totale hyperthermie is experimenteel bij de behandeling van maligniteiten.

##### Cigna

*Algehele hyperthermie* voor de behandeling van maligniteit is experimenteel, niet bewezen en verkerend in een onderzoeksfase. Er is geen bewijs vanuit goed opgezette studies dat algehele hyperthermie het effect van chemo- of radiotherapie vergroot.

#### **Conclusies**

*Hyperthermie totale/oppervlakkige*

Over totale hyperthermie als afzonderlijke behandeling is geen gebruikelijkheidsoordeel te geven. Voor een zinvol oordeel moet de onderzoeksvraag altijd indicatie-specifiek zijn.

Ook een gebruikelijkheidsoordeel over totale hyperthermie als behandeling bij maligniteiten is niet mogelijk. Er moet voor een gebruikelijkheidsoordeel gespecificeerd worden welke vorm van maligniteit het betreft.

**Voor de behandeling met totale/oppervlakkige hyperthermie bij levermetastasen of een galgang- pancreaskop carcinoom heeft de search, selectie en beoordeling van alle relevante gegevens onvoldoende resultaat opgeleverd om te oordelen dat er sprake is van een gebruikelijke behandeling.**

#### *Dendritische celtherapie*

Over dendritische celtherapie in brede zin is het niet mogelijk een gefundeerd gebruikelijkheidsoordeel te geven. De onderzoeksvraag moet altijd indicatie-specifiek zijn.

Op de vraag of de dendritische celtherapie bij maligniteit gebruikelijk is, is eveneens geen gefundeerde uitspraak te doen. Er zal specifiek naar deze behandeling bij een specifieke vorm van maligniteit gezocht moeten worden om een gefundeerd gebruikelijkheidsoordeel te geven.

**Een behandeling met dendritische celtherapie bij levermetastasen blijkt op grond van de search-selectie -en beoordelingsresultaten, onvoldoende om te spreken van een gebruikelijke behandeling.**

#### *Combinatie van dendritische cellen en hyperthermie bij maligniteiten*

**Uit de search, selectie en beoordeling van de literatuur en andere relevante wetenschappelijke gegevens blijkt dat de combinatie van totale/oppervlakkige hyperthermie en dendritische cellen in brede zin, noch bij maligniteiten een gebruikelijke behandeling is.**

### Overzicht

Behandeling	Gebruikelijk	Datum search
Totale/oppervlakkige Hyperthermie bij levermetastasen	Nee	13-02-2006 en 2-03-2006
Totale/oppervlakkige hyperthermie bij pancreaskop- of galgang-carcinoom	Nee	13-02-2006 en 2-03-2006

Dendritische celtherapie bij levermetastasen	Nee	13-02-2006 en 2-03-2006
Dendritische celtherapie in combinatie met hyperthermie	Nee	13-02-2006 en 2-03-2006
Dendritische celtherapie in combinatie met hyperthermie bij maligniteiten	Nee	13-02-2006 en 2-03-2006

### Referenties

1. Morse MA, Nair SK, Mosca PJ, et al. Immunotherapy with autologous, human dendritic cells transfected with carcinoembryonic antigen mRNA. *Cancer Invest* 2003; 21(3): 341-9.
2. Shi H, Cao T, Connolly JE, et al. Hyperthermia Enhances CTL Cross-Priming. *J Immunol* 2006; 176(4): 2134-41.
3. Ostberg JR and Repasky EA. Emerging evidence indicates that physiologically relevant thermal stress regulates dendritic cell function. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(3): 292-8.
4. Schueller G, Stift A, Friedl J, et al. Hyperthermia improves cellular immune response to human hepatocellular carcinoma subsequent
5. Adams GW, Oke EJ, Dunnick NR, et al. Percutaneous lithotripsy of staghorn calculi. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145(4): 803-7.
6. Imas I. [Use of ultrasonics in complex therapy of herpetic keratitis and progressive myopia] *Primenenie ul'trazvuka v kompleksnoi terapii gerpeticheskikh keratitov i progressivuiushchei miopii. Oftalmol Zh* 1975; 30(5): 376.
7. Cogan DG and Kuwabara T. Growth and regenerative potential of Descemet's membrane. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1971; 91, 875-94.
8. Kaplan M. Advances in pediatric ophthalmology. *Adv Pediatr* 1969; 16, 391-431.
9. Straub W. [Results of treatment of some eye diseases with fever therapy] *Wy niki leczenia sztucz na goraczka niektórych chorob oczu. Klin Oczna* 1968; 38(4): 889-91.
10. Mittal BB, Zimmer MA, Sathiaseelan V, et al. Phase I/II trial of combined 131I anti-CEA monoclonal antibody and hyperthermia in patients with advanced colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 78(9): 1861-70.

### **Juridische beoordeling**

De vraag die beantwoord moet worden is of in de in uw adviesaanvraag geschetste situatie een behandeling met oppervlakkige en algehele hyperthermie in combinatie met dendritische celtherapie tot de verzekerde prestatie krachtens de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving behoren.

Op basis van de regelgeving die in dit geval van toepassing is en het advies van de medisch adviseur is het College van oordeel dat de door u voorgelegde behandeling van levermetastasen ten gevolge van een pancreaskop-, mogelijk galgangcarcinoom, door middel van oppervlakkige en algehele hyperthermie in combinatie met dendritische celtherapie (nog) niet tot de te verzekeren prestaties behoort.

### **Advies van het College**

Onder verwijzing naar de beoordeling van de medisch adviseur adviseert het College u om in individuele geschillen de hieronder opgesomde behandelingen (nog) niet tot de te verzekeren prestaties te rekenen:

- Totale/oppervlakkige Hyperthermie bij levermetastasen
- Totale/oppervlakkige hyperthermie bij pancreaskop- of galgang-carcinoom
- Dendritische celtherapie bij levermetastasen
- Dendritische celtherapie in combinatie met hyperthermie
- Dendritische celtherapie in combinatie met hyperthermie bij maligniteiten

Het College adviseert u bovengemeld advies te betrekken in uw eventuele beslissing naar verzekerde.