

Onderwerp:	<b>Behandeling met het Newcastle disease virus is geen te verzekeren prestatie</b>
Samenvatting:	Behandeling met het Newcastle disease virus, in het bijzonder bij het endometriumcarcinoom, behoort niet tot de stand van de wetenschap en praktijk. Het kan daarom niet worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie op grond van de Zorgverzekeringswet.
Soort uitspraak:	AaZ = adviesaanvraag Zvw
Datum:	19 november 2007
Uitgebracht aan:	zorgverzekeraar

Onderstaand de volledige uitspraak.

#### **De adviesaanvraag**

Bij u was een vrouw verzekerd bij wie de diagnose carcinoom sarcoom van het endometrium stadium III C was gesteld.

Na conventionele therapie (o.a. verwijdering van uterus en ovaria met lymfklierdissectie en adjuvante radiotherapie) vroeg verzekerde om behandeling met het Newcastle disease virus. U heeft dit geweigerd, omdat de behandeling naar uw mening experimenteel is. Verzekerde heeft afgezien van adjuvante chemotherapie en is inmiddels overleden.

Naar aanleiding van bovenstaande casus heeft u in uw adviesaanvraag aan het College gevraagd of behandeling met het Newcastle disease virus vergoed kan worden uit de zorgverzekering (de basisverzekering).

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

Met betrekking tot deze adviesaanvraag zijn de volgende bepalingen van belang.

Artikel 10, onder a Zorgverzekeringswet. Hierin is omschreven dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico inhoudt de behoefte aan geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden.

Artikel 11, derde lid Zorgverzekeringswet bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren risico's nader kan worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Besluit zorgverzekering.

Artikel 2.4, eerste lid Besluit Zorgverzekering omschrijft dat de zorg zoals onder meer medisch-specialisten deze plegen te bieden onder geneeskundige zorg valt.

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

#### **Te verzekeren prestatie overeenkomstig de Zorgverzekeringswet**

Het College heeft in 2006, naar aanleiding van een geschil onder de Ziekenfondswet (oud) het standpunt ingenomen dat een behandeling met het Newcastle disease virus een niet gebruikelijke behandeling was.

Het gebruikelijkheids criterium zoals dat gold onder de Ziekenfondswet en aanverwante regelgeving (oud) is bij de invoering van de Zorgverzekeringswet per 1 januari 2006 geactualiseerd. De inhoud en omvang van de betreffende zorgvorm wordt niet alleen bepaald door de woorden '*die plegen te bieden*' in artikel 2.4, eerste lid Besluit Zv, maar ook door artikel 2.1, tweede lid Besluit Zorgverzekering. Het geactualiseerde gebruikelijkheids criterium slaat niet zozeer op de frequentie waarin een verrichting of behandelingswijze toepassing vindt, maar verklaart die zorg tot dat deel van het pakket, welke de betrokken beroepsgroep tot het aanvaarde arsenaal van medische onderzoeks- en behandelingsmogelijkheden rekent. Daarbij zijn zowel de stand van de medische wetenschap als de mate van acceptatie in de medische praktijk belangrijke graadmeters. In die zin heeft het criterium veel gemeen met de rechtspraak welke het gebruikelijk zijn afmeet aan de houding in de kringen van de medische wetenschap en praktijkuitoefening. Hierbij kan worden vastgehouden aan hetgeen het Hof van justitie van de Europese Gemeenschappen in de zaken Peerbooms en Smits (C-157/99) heeft bepaald, namelijk dat de prestatie die in geding is door de internationale medische wetenschap voldoende beproefd en deugdelijk moet zijn bevonden.

Gelet op bovenstaande en artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering spreekt het College dan ook van een behandeling die al dan niet "voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk".

Om aangemerkt te kunnen worden als een te verzekeren prestatie krachtens de Zorgverzekeringswet dient behandeling met het Newcastle disease virus dus niet alleen een behandeling te zijn zoals medisch-specialisten die plegen te bieden, maar het moet ook voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

De medisch adviseur van het College doet onderzoek naar de stand van de wetenschap en de praktijk en volgt hiertoe 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 zonodig eerder in geval van 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 behandeling 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.

---

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

## Medische beoordeling

Voor een medische beoordeling van uw adviesaanvraag heeft de medisch adviseur van het College kennisgenomen van de stukken. De medisch adviseur deelt het volgende mee.

### *Newcastle disease virus*

Het Newcastle disease virus is voor veel vogelsoorten een dodelijk virus. Bij mensen veroorzaakt het hoogstens geringe ziekteverschijnselen. Omdat het zich in menselijke tumorcellen veel sterker vermeerderd dan in andere lichaamscellen is het idee ontstaan om het als geneesmiddel tegen kanker toe te passen.

Om de vraag te kunnen beantwoorden of behandeling met het Newcastle disease virus een te verzekeren prestatie is, dient beoordeeld te worden of deze behandeling overeenkomstig de stand van de wetenschap en praktijk is.

### *Literatuur update*

Op 22-10-2007 is een update search in Pubmed verricht met zoektermen:

```
"Newcastle disease virus"[MeSH] OR NDV  
AND  
"Neoplasms/therapy"[MeSH]  
NOT  
letter[PT] OR editorial[PT] OR "case reports"[Publication Type]  
Limits: Entrez Date from 2006/04 (Update van eerdere search').
```

Dit leverde twee nieuwe artikelen op<sup>2 3</sup>. Een artikel is van Lorence RM et al en betreft een fase 1 studie. Het tweede artikel is van Woo Y et al, dit is een overzichtsartikel. Daarnaast is, omdat het een behandeling bij een gemetastaseerd endometriumcarcinoom betreft, specifiek op endometrium carcinoom gezocht met zoektermen;

```
"Endometrial Neoplasms"[Mesh]  
OR  
(endometr* AND cancer)  
AND  
newcastle disease virus  
OR  
NDV.
```

Dit leverde geen nieuwe artikelen op.

Verder is gezocht in de Cochrane database en INAHTA database en naar richtlijnen en standpunten van buitenlandse organisaties (Nice en Amerikaanse zorgverzekeraars). Ook dit leverde geen nieuwe documenten op.

### *National Cancer Institute<sup>4</sup>*

De website van dit instituut is geraadpleegd op 22 oktober 2007.

Hieruit bleek dat het National Cancer Institute (NCI) van de U.S. National Institutes of Health ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)) een overzicht van de stand van zaken heeft gegeven, laatstelijk bijgewerkt op 22-08-2007, zie [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/NDV](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/NDV).

---

<sup>1</sup> Literatuursearch CVZ, volgnummer 26044974. Update op 22 oktober 2007

<sup>2</sup> Lorence RM, Robert MS, O'Neil JD, et al. *Phase 1 clinical experience using intravenous administration of PV701, an oncolytic Newcastle disease virus*. *Curr Cancer Drug Targets* 2007; 7(2): 157-67

<sup>3</sup> Woo Y, Adusumilli PS, Fong Y. *Advances in oncolytic viral therapy*. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006; 7(6): 549-59

<sup>4</sup> [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/NDV](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/NDV).

Het NCI heeft trials naar Newcastle disease virus gevonden in de Verenigde Staten, Duitsland en Hongarije. Het NCI rapporteert dat in het licht van dit bewijsmateriaal tot op heden geen conclusies getrokken kunnen worden met betrekking tot de werkzaamheid van Newcastle disease virus bij kanker. Bij de meeste klinische onderzoeken waren maar weinig patiënten betrokken. Voor de vergelijking van de uitkomsten werden vaak historische in plaats van actuele controles gebruikt. Bovendien wordt de evaluatie van de gerapporteerde bevindingen bemoeilijkt door slechte beschrijvingen en onvolledige verslagen van de klinische gegevens. Behandeling met het Newcastle disease virus blijkt dus niet voldoende onderzocht om als bewezen effectief te gelden.

#### *FDA*

Door de Amerikaanse FDA<sup>5</sup> is behandeling met het Newcastle disease virus niet toegelaten als kankerbehandeling.

#### *Clinical trials databases<sup>6</sup>*

Deze databases zijn geraadpleegd op 22 oktober 2007

Newcastle Disease Virus (NDV) for Cancer Patients Resistant to Conventional Anti-Cancer Modalities. This study is currently recruiting participants.

Study Type: Interventional

Study Design: Treatment, Non-Randomized, Open Label, Uncontrolled, Single Group Assignment, Safety/Efficacy Study.

Inclusion Criteria:

- Patients with the following disease category will be eligible:

Patients with metastatic lung cancer, metastatic GI cancer, metastatic urogenital cancer, skin and soft tissue cancer.

- Failure to anti-cancer modalities and evidence of progressive disease despite optimal application of all relevant available anti-cancer modalities.
- Consenting patients.
- The patient should sign a consent form stating that he/she will make sure to avoid any contact with chicken or any other species of birds

Meer info op <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00348842>.

#### *Conclusie*

De behandeling met het Newcastle disease virus, in het bijzonder bij het endometriumcarcinoom, is onvoldoende onderzocht, de evidence is onvoldoende om te kunnen concluderen dat deze behandeling conform de stand van de wetenschap en praktijk is.

#### **Juridische beoordeling**

De vraag die beantwoord moet worden is of behandeling met het Newcastle disease virus een te verzekeren prestatie overeenkomstig de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving is.

Gelet op de toepasselijke wet- en regelgeving en het advies van de medisch adviseur, adviseert het College het volgende. Behandeling met het Newcastle disease virus voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en kan daarom niet worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie (geneeskundige zorg). Nu deze behandeling geen te

---

<sup>5</sup> Food and Drug Administration

<sup>6</sup> <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00348842>

verzekerden prestatie is, bent u als zorgverzekeraar naar het oordeel van het College niet gehouden tot verstrekking of vergoeding hiervan op grond van de met uw verzekerde(n) afgesloten zorgverzekering (basisverzekering).

**Advies van het College**

Het College adviseert u bovenvermeld advies te betrekken in uw eventuele beslissing naar (de nabestaanden van) uw verzekerde(n).