




Bijlage 10 – Reacties van partijen op concept standpunt

 Beantwoorden  Allen beantwoorden  Doorsturen


do 18-01-2018 8:26

Karin Flobbe <kflobbe@radiologen.nl>

NVvR akkoord met concept standpunt Holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren

Aan Biegstraaten, mw. M.

Cc Karin Flobbe

 U hebt dit bericht beantwoord op 18-01-2018 10:26.




Beste mevrouw Biegstraaten,

De NVvR onderschrijft de conclusies en onderbouwing uit het concept-standpunt Holmium-166 radioembolisatie van inoperabele levertumoren.
We zijn dus akkoord.

Met vriendelijke groet,
Karin Flobbe



Telefoon (088) 110 25 04 E-mail kflobbe@radiologen.nl Web www.radiologen.nl

 Beantwoorden  Allen beantwoorden  Doorsturen

di 23-01-2018 15:11

Sluiter, Sabrina <s.sluiter@heelkunde.nl>

RE: Concept standpunt Holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren

Aan Biegstraaten, mw. M.

 U hebt dit bericht beantwoord op 24-01-2018 13:20.

Beste mevrouw Biegstraaten,

Namens de NVvH is het volgende standpunt geformuleerd:

De NVvH is het eens met de conclusie, voor HCC wil men de resultaten afwachten van vervolgstudies. Wel hebben we de volgende vragen:

- Conform het rapport betreffend Yttrium hetgeen we eerder hebben beoordeeld, de opmerking over kosten, wat zijn de kosten van Yttrium en Holmium microsferen ten opzichte van de extra opbrengst vergeleken met niks doen of de standaard palliatieve chemotherapie? Holmium is kennelijk goedkoper per behandeling en heeft voordelen van effectbeoordeling door de mogelijkheid van beeldvorming rondom de behandeling van Holmium microsferen en lijkt mij dus de voorkeur te hebben boven Yttrium.
- Op basis waarvan is de aanname gedaan dat 350 van de 600 ptn in aanmerking komen voor holmium-yttrium behandeling bij HCC?
- Bij CRC klopt mi de inleiding niet helemaal, 25 % synchron, 25 – 30 % metachroon, volgens de inleiding krijgt 50 – 60 % metastasen metachroon dus in totaal dan 75 – 80 % metastasen?

Met vriendelijke groet,

Dr. S.(Sabrina) Sluiter - Ramwadhoebe
Sr. Beleidsadviseur Beroepsbelangen

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde



Zorginstituut Nederland
T.a.v. Mevr. M. Biegstraaten
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Datum 25 januari 2018


Geachte mevrouw Biegstraaten,

Hierbij reageren wij op het concept-standpunt van het Zorginstituut over radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij inoperabele levertumoren.

Wij onderschrijven uw conclusie dat radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij leverdominante, niet resectabele, colorectale levermetastasen in de salvage setting voldoet aan de stand van de wetenschap en van de praktijk, en daarmee tot het verzekerde pakket kan gaan behoren. Radioembolisatie met holmium-166 microsferen biedt zowel artsen als patiënten een belangrijke extra keuzemogelijkheid die aansluit bij de behoefte aan betere beeldondersteuning en dosiskwantificatie bij radiotherapeutische interventies.

Holmium-166 microsferen kunnen immers worden beschouwd als een technische variant van yttrium-90 microsferen. De primaire werking is gebaseerd op hoogenergetische bèta-straling, en daarmee identiek aan de werking van yttrium-90 microsferen. De gemiddelde en maximale energie van de bèta-straling van holmium-166 en yttrium-90 zijn in dezelfde orde van grootte. Veiligheid en effectiviteit van radioembolisatie met holmium-166 microsferen zijn in studies aangetoond.¹ Daarnaast maken de beeldvormende eigenschappen van holmium-166 microsferen het mogelijk om nauwkeurig de distributie en de afgegeven dosis te bepalen. Dit pas in de huidige trend binnen de Nucleaire geneeskunde als vakgebied om de afgegeven dosis na de behandeling te verifiëren en zodoende de kwaliteit van de behandeling te borgen.²

Hoogachtend,


M.G.E.H. Lam, MD PhD
Namens UMC Utrecht


Namens bestuur NVNG
Prof. M.P. v. Stokkel

Visiting address:
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Internal address:
Internal mail no E.01.132
Room number E.01.132
P.O. Box 85500
3508 GA Utrecht

¹ Sniets et al, Lancet Oncology 2012, oct.13(10):1025-34; Prince J.F. et al, 'Efficacy of radioembolization with holmium-166 microspheres', Journal of Nuclear Medicine, sept 15 2017

² Council Directive 2013/59/Euratom, effective per Feb 6th 2018

Beantwoorden Allen beantwoorden Doorsturen

do 08-02-2018 15:22

F.A.L.M. Eskens <f.eskens@erasmusmc.nl>

HOLMIUM

Aan Biegstraaten, mw. M.

Geachte Mw Biegstraten, Beste Marieke

Namens NVMO kan ik, kort samengevat, aangeven dat wij akkoord zijn met de afwegingen van ZINL ten aanzien van dit onderwerp.

Deze stellingname kan en hopelijk en mogelijk ook toe bijdragen dat zoveel als mogelijk Holmium toedieningen gaan plaatsvinden in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Met vriendelijke groet,

Dr Ferry ALM Eskens
Internist-oncoloog
Afd Interne Oncologie



Kanker Instituut

Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
Bezoekadres: kamer HE 120, 's Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam
E-mail f.eskens@erasmusmc.nl | Telefoon 010 703 48 97 | Fax 010 703 46 27
www.erasmusmc.nl/kankerinstituut





Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Churchillaan 11 (4e etage)
T (030) 291 60
secretariaat@nfk.nl
www.nfk.nl

Zorginstituut Nederland
Mevrouw Dr M. Biegstraaten
Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

Datum : 6 februari 2018
Kenmerk : 2018-031-PE-920
Betreft : Holmium-166 radioembolisatie, concept beoordeling door de WAR

Geachte mevrouw Biegstraaten,

De patiëntenvereniging Leven met kanker aan het spijsverteringskanaal (SPKS) en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) maken graag gebruik van de gelegenheid een reactie te geven op de concept beoordeling 'Holmium-166 radio-embolisatie bij inoperabele levertumoren (zowel hepatocellulair carcinoom als metastases van colorectaal carcinoom, beide in de salvage setting).

De vergelijking is gemaakt met Yttrium-90 radio-embolisatie dat voor deze twee indicaties reeds tot het verzekerde pakket behoort.

In het rapport worden de volgende conclusies getrokken

HCC in de salvage setting

- Voor de indicatie niet resectabel HCC zijn geen studies verricht met Holmium en kan dus geen uitspraak gedaan worden of het tot de stand van wetenschap en praktijk behoort. Voor Yttrium 90 zijn deze gegevens er wel en heeft ZINL dit als verzekerde zorg aangemerkt. ZINL poneert dat Holmium gezien kan worden als een technische variant van Yttrium. De vraag is dan ook of op basis daarvan Holmium niet zonder meer als stand van wetenschap en praktijk aangemerkt zou kunnen worden. Echter, omdat er voor Yttrium meer data beschikbaar zijn geven de patiëntenorganisaties er de voorkeur aan dat het laatste middel ingezet wordt in deze indicatie en holmium niet tot het pakket wordt toegelaten

Levermetastases in de salvage setting

- Voor de indicatie niet resectabele levermetastases als gevolg van colorectaal carcinoom is op basis van twee studies een indirecte vergelijking uitgevoerd. Uit deze vergelijking blijkt een vergelijkbare algemene overleving. Response rate en progressievrije overleving lijken in dezelfde orde van grootte. Voorts geeft

KvK Utrecht 40537545
IBAN NL86INGB0007070548
BIC INGBNL2A



Holmium iets meer afwijkende bloedwaarden van leverenzymen, maar de klinische complicaties zijn vergelijkbaar. Kwaliteit van leven was in de Yttrium studies niet meegenomen en daarover kan dus geen conclusie getrokken worden.

Uit de rapportage blijkt dat radio-embolisatie met Holmium onmiddellijk na de ingreep een slechtere kwaliteit van leven geeft. Uit de ervaring van patiënten weten wij dat radio-embolisatie op de langere termijn veel minder bijwerkingen en daarmee een betere kwaliteit van leven met zich mee brengt dan een mogelijk alternatief als systemische chemotherapie.

CONCLUSIE

We zijn het eens met de conclusie van ZINL dat Holmium en Yttrium vermoedelijk redelijk gelijkwaardig zijn en we stemmen dan ook in met het advies om holmium voor niet-resectabele levermetastases van colorectaal kanker op te nemen in het basis pakket.

Radio-embolisatie moet alleen toegepast worden in daartoe aangewezen centra. De conclusies van ZINL in het Holmium dossier zijn gebaseerd op een klein aantal patiënten. We dringen er dan ook op aan om de waarde van deze behandeling in de dagelijkse praktijk verder te evalueren over een periode van 2 tot 3 jaar. Data kunnen verzameld worden in het register dat voor Yttrium is opgezet en de resultaten kunnen volgens de zelfde methodologie en tijdlijn gerapporteerd worden aan ZINL.

De behandelend arts zal met de patiënten moeten bespreken welke optie in het individuele geval de voorkeur verdient, daarbij moet de grotere negatieve invloed van holmium op de leverenzymen worden mee genomen.

Voor vragen kunt u terecht bij Pauline Evers, NFK (030-2916093, p.evers@nfk.nl) of bij Anjo van Heijst, SPKS (a.van.heijst@spks.nl).

Met vriendelijk groet,

Drs. A.J. Broenland
Directeur/ Bestuurder
Ned. Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, mede namens SPKS

KvK Utrecht 40537545
IBAN NL86INGB0007070548
BIC INGBNL2A



Nederlands Zorg Instituut
T.a.v. mevr. M. Biegstraaten
Medisch Adviseur
Eekholt 4
1112 XH DIEMEN
THE NETHERLANDS

Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
The Netherlands

Contactgegevens
0031 (0)85 0404 170
info@quirem.com
www.quirem.com

Deventer, 8 februari 2018

Geachte mevrouw Biegstraaten,

Bij dezen reageren wij graag op het concept-standpunt van het Zorginstituut over radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij inoperabele levertumoren van 12 januari 2018.

Wij onderschrijven uw beoordeling dat radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij leverdominante, niet-resectabele, colorectale levermetastasen in de salvage setting voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Wij waarderen de concept-beslissing om deze indicatie op te nemen als verzekerde zorg.

Betreffende uw conclusie over inoperabel hepatocellulair carcinoma (HCC) in de salvage setting, zijn wij van mening dat radioembolisatie met holmium-166 microsferen, als technische variant van yttrium-90 microsferen, wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Holmium-166 radioembolisatie is een technische variant van yttrium-90 radioembolisatie, waarbij de werking op hetzelfde principe gebaseerd is, namelijk lokale afgifte van hoogenergetische bèta-straling. Wij zijn van mening dat dit werkingsprincipe voldoende bewezen veilig en effectief is gezien de uitgevoerde studies¹.

Deze zienswijze wordt ook ondersteund door het feit dat in zowel Duitsland als België holmium-166 radioembolisatie behandelingen bij patiënten met HCC op vergoede basis kunnen worden uitgevoerd.

In het bijgevoegde addendum willen wij daarnaast graag enkele punten uit het concept standpunt kwalificeren of verhelderen.

Dank voor uw consideratie,

Hoogachtend,

J.W.H. Sigger, CEO

¹ Smits et al, Lancet Oncology 2012, oct.13(10):1025-34; Prince J.F. et al, 'Efficacy of radioembolization with holmium-166 microspheres', Journal of Nuclear Medicine, sept 15 2017



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
The Netherlands

Contactgegevens
0031 (0)85 0404 170
info@quirem.com
www.quirem.com

Addendum bij reactie Quirem concept standpunt Zorginstituut d.d. 12 januari 2018

1. Sectie 5.2, pagina 30, *"Tijdens de studie bleek het productieproces van de microsferen geoptimaliseerd te moeten worden. Hier worden verder geen details over gegeven."*
In sectie 5.2 wordt gerefereerd aan een geoptimaliseerd productieproces in de studie van Prince et al. waarover geen details worden gegeven. Hier wordt bedoeld op de wijziging van de suspensie vloeistof na 8 patiënten in deze studie. In de eerste 8 patiënten werd water for injection, dat 2% pluronic F-86 en 10% absolute ethanol bevat gebruikt. Na de eerste 8 patiënten werd dit gewijzigd naar 2% pluronic F-86 en een isotone fosfaat buffer. Dit verbeterde de stabiliteit van de microsferen. Aan het productieproces van de microsferen zelf werd niets gewijzigd. De wijziging betrof slechts een post-productie stap die de stabiliteit van microsferen verder verbeterde. Dit staat beschreven in de publicatie van Prince et al, 2017, in de 'Methods and Materials' sectie, subsectie 'Microspheres'¹.
2. Sectie 5.3, pagina 32 en 33, *"De overleving na holmium-166 radioembolisatie is mogelijk gelijk aan de overleving na yttrium-90 radioembolisatie", "We zijn zeer onzeker of de progressievrije overleving na holmium-166 radioembolisatie gelijk is aan de progressievrije overleving na yttrium-90 radioembolisatie."* en *"We zijn zeer onzeker of de tumorrespons na holmium-166 radioembolisatie gelijk is aan de tumorrespons na yttrium-90 radioembolisatie."*
In sectie 5.3 wordt gesteld dat de overleving na holmium-166 mogelijk gelijk is aan die van yttrium-90, en dat het onzeker is of holmium-166 radioembolisatie gelijke progressievrije overleving en tumorrespons als yttrium-90 radioembolisatie geeft. Om te beginnen valt de genoemde overleving van 13.4 maand met 95% betrouwbaarheid, range 8.2-15.7 voor holmium-166 vrijwel geheel binnen de gerapporteerde mediane overleving van 8.3-15.2 maand die in yttrium-90 studies werden gerapporteerd¹. Daarnaast zijn holmium-166 microsferen een technologische doorontwikkeling van yttrium-90 microsferen, en is het werkingsmechanisme van interne bestraling met bèta-straling niet anders dan dat van yttrium-90 microsferen. Ook kan op basis van de radiobiologische verschillen in de initiële dosisafgifte tussen holmium-166 en yttrium-90, verwacht worden dat de effectiviteit van radioembolisatie hoger is bij holmium-166. Met name omdat de dosisafgifte in de eerste 12-24 uur de meest kritische is, zoals gesteld door professor A. van der Kogel, en deze initiële dosisafgifte bij holmium-166 hoger is.
3. Sectie 5.3, pagina 32, *"De frequentie van optreden van graad 3-5 laboratoriumafwijkingen is mogelijk hoger na holmium-166 dan na yttrium-90 radioembolisatie: verhoogd AF 16 vs 8.1%, ASAT 8 vs 2.7%, ALAT 5 vs 1.4%, bilirubine 3 vs 5.3 en lymfocytopenie 18 vs 4.1%."*
Verder wordt in sectie 5.3 gesteld dat de frequentie van optreden van graad 3-5 laboratoriumafwijkingen mogelijk hoger is bij holmium-166 radioembolisatie.

¹ Prince J.F. et al, 'Efficacy of radioembolization with holmium-166 microspheres', Journal of Nuclear Medicine, sept 15 2017

Hier worden laboratoriumafwijkingen gerapporteerd in de studie van Prince et al.¹ vergeleken met waardes uit de studie van Benson et al.² Het vergelijken van deze kleine percentages wordt echter gehinderd door een verschil in methodiek. In de studie van Benson et al. werden de eerste laboratoriumwaardes gemeten 4 weken na de behandeling. Bij de studie van Prince et al. was dat al na 3 weken. Dit kan de hogere waardes bij de studie van Prince et al. verklaren omdat de levers bij de studie van Benson et al. nog een extra week hersteltijd hadden, en dus betere leverfunctie testen opleverden. Daarnaast zijn de verschillen erg klein, en leveren de verschillende cohortaantallen ook nog vertekening op.

4. Sectie 5.3, pagina 33, *“De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege het observationele karakter van de geïncludeerde studies naar de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie.”* Deze studie betrof een interventionele, prospectieve studie. Het klopt dat het een single-arm studie was, dus er was in dit geval geen controlegroep. Echter, de participanten kregen wel een interventie, zodat de onderzoekers konden evalueren wat de effecten waren en deze vergelijken met gerapporteerde waardes uit de literatuur.
5. Sectie 5.5, pagina 41, *“In het UMC Utrecht en het Erasmus medisch centrum zal binnenkort een studie starten genaamd “Holmium-166-radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma; a multi-center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, early phase II study: HEPAR Primary”.*”

In sectie 5.5 worden twee toekomstige studies genoemd die gebruik maken van holmium-166 radioembolisatie.

De studie *Holmium-166-radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma; a multi-center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, early phase II study: HEPAR Primary*”, is opgezet vanuit het UMC Utrecht. De eerste inclusie voor deze studie over primaire leverkanker vond plaats in december 2017, en de eerste behandeling in januari 2018. Het verwachte aantal te includeren patiënten is 30. De verwachte inclusiesnelheid zal afhangen van het aantal centra dat uiteindelijk mee zal doen met de inclusie. Wij verwachten dat dit minimaal 1 jaar zal duren, waarna analyse zal plaatsvinden.

De primaire uitkomst is de veiligheid, uitgelegd als de snelheid waarmee onacceptabele toxiciteiten zich voordoen. Secundaire uitkomstmaten zijn de tumor respons, verandering in tumor marker alfa-fetoproteïne, kwaliteit van leven, biodistributie en veranderingen in leverfunctie bepaald met hepatobiliaire scintigrafie. Dit is gepubliceerd op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, onder dossiernummer NLS2338.041.17.

(https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_search.nsf/fABRpop?readform&unids=6F9618B60B144B83C12581840014EFCC)

¹ Prince J.F. et al, 'Efficacy of radioembolization with holmium-166 microspheres', Journal of Nuclear Medicine, sept 15 2017

² Benson A. et al, 'Radioembolisation for liver metastases:Results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study, European Journal of Cancer, volume 49, issue 15, 2013

De tweede studie is getiteld *Holmium radioembolization as adjuvant treatment to Radiofrequency Ablation for Early STage Hepatocellular carcinoma (HORA EST HCC): a dose-finding study* en is opgezet vanuit Leiden UMC. In deze studie wordt gekeken naar vroeg stadium primaire leverkanker.

Patiënten krijgen eerst een behandeling met radiofrequente ablatie, waarna radioembolisatie met holmium-166 plaatsvindt. Deze adjuvante radioembolisatie behandeling moet zorgen dat de recidive vermindert doordat mogelijk overgebleven tumorcellen in het ablatievlak alsnog gedood worden door de straling. Dit is een dosisescalatie studie waarin wordt gekeken naar de toegediende activiteit waarmee in het doelgebied een geabsorbeerde dosis van ≥ 120 Gy bereikt wordt.

Er wordt een dosis escalatie protocol gebruikt, met 3 cohorten. Het eerste cohort krijgt een berekende stralingsdosis in het behandelgebied van 60Gy, het tweede 90Gy, en het derde cohort 120Gy. Een minimum van 10 en een maximum van 30 patiënten zal geïncludeerd worden.

De HORA EST HCC studie zal van start gaan in Q1 2018 en verwacht binnen een jaar klaar te zijn met inclusie. Dit alles is gepubliceerd op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, onder dossiernummer NL61926.058.17. (https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_search.nsf/fABRpop?readform&unids=C855B5ADCCOD9343C125821A001A95E9)