


 Beantwoorden  Allen beantwoorden  Doorsturen

Dries Christiaens <Dries.Christiaens@btgplc.com>

Biegstraaten, mw. M.

do 19

RE: Concept standpunt Holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren

 Flag for follow up.

U hebt dit bericht beantwoord op 08-02-2018 19:50.

Geachte mevrouw Biegstraaten,

Namens BTG heb ik het genoegen u deze email te bezorgen in antwoord op uw concept standpunt Holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren.

Wij hebben met veel aandacht uw dossier bestudeerd en tevens kennisgenomen van uw standpunten. Wij onthouden en respecteren het hierna genoemde:

1. Radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij inoperabel HCC (salvage setting) voldoet *niet* aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en deze behandeling behoort bij de betreffende indicatie *niet* tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet;
2. Radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij leverdominante, niet-resectabele, colorectale levermetastasen in de salvage setting voldoet *wel* aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Deze behandeling behoort daarmee bij deze indicatie *wel* tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Met vriendelijke groet,
Dries

Dries Christiaens

Account Manager, Benelux
Biocompatibles UK Ltd, a BTG International group company

Sirtex Medical Europe GmbH
Z.h. M.A.D. Vente
Joseph-Schumpeter-Allee 33
53227 BONN

Zorginstituut Nederland
t.a.v. Mevrouw M. Biegstraaten
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Betreft: Reactie Sirtex Medical Europe GmbH op concept standpunt holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren

Bonn, 1 maart 2018

Geachte mevrouw Biegstraaten,

U heeft ons verzocht het concept standpunt over holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren te beoordelen. Dit waarden wij en door middel van deze brief en de bijlage maken wij van die mogelijkheid graag gebruik.

In een eerder stadium van dit beoordelingstraject hebben wij ook input geleverd. Daar lijkt, gelet op het concept standpunt, grotendeels aan voorbij te zijn gegaan. Het gaat om de reactie op de concept PICOT radioembolisatie met holmium-166-microsferen bij niet-reseceerbare levermaligniteiten van 13 oktober 2017, waarin verschillende kanttekeningen geplaatst moeten worden bij de gepubliceerde fase-II studie door Prince *et al.* in 2017 over het gebruik van holmium-166-microsferen. Daarnaast gaat het om het rapport "Gelijkwaardigheid van Yttrium-90 en Holmium-166 bij radioembolisatie van levermaligniteiten" van klinisch epidemioloog Prof. dr. V. Lemmens (waarin is vastgesteld dat op basis van de grote verschillen in de huidige stand van wetenschap en praktijk van yttrium-90 en holmium-166 niet verondersteld kan worden dat de veiligheid en de klinische effectiviteit van yttrium-90 radioembolisatie gelijk is aan holmium-166 radioembolisatie). Onduidelijk en niet gemotiveerd wordt waarom een en ander buiten beschouwing is gelaten. Wij menen - en verzoeken met klem - dat deze informatie alsnog in het concept standpunt moet worden opgenomen.

Wij zijn tevens van mening dat het concept standpunt verschillende onjuistheden bevat. Enkele voorbeelden hiervan worden toegelicht in de bijlage van dit schrijven.

Sirtex heeft als missie 'patients first' en daar zullen we ons met hart en ziel voor blijven inzetten. Wij blijven daarom ook bij ons standpunt dat de holmium-166 microsferen tot nu toe onvoldoende c.q. niet correct zijn onderzocht, waardoor er op dit moment uiterst kwetsbare patiënten zijn die met een mogelijk inferieur, want onbewezen veilig en werkzaam product zullen worden behandeld.

Met vriendelijke groet,

Maarten Vente, DVM PhD
Medical Science Liaison Manager / Research & Development Project Manager Sirtex Medical Europe GmbH

Bijlage: 1

Reactie Sirtex Medical Europe GmbH op voorgenomen besluit Zorginstituut Nederland inzake holmium-166 radioembolisatie – 1 maart 2018

Het is te prijzen dat het Zorginstituut onlangs de moeite heeft genomen om te onderzoeken of holmium-166 radioembolisatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Echter, met de conclusie dat holmium-166, voor de indicatie 'colorectale levermetastasen in salvage setting', inderdaad voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (en daarmee zal behoren tot verzekerde zorg) zijn wij het mordicus oneens.

Wij achten het klinisch bewijs voor holmium veel te mager – twee mono-arm studies uit één centrum – en twifelen sterk aan de wetenschappelijke kwaliteit van de fase II-studie [1]. Ons commentaar op deze publicatie is reeds in uw bezit. Recent is tevens het proefschrift van Prince [2] digitaal beschikbaar gemaakt – na een embargo van twee jaar (!) – en daarin wordt ook de fase II-studie beschreven. Opmerkelijk hieraan is dat in deze versie gemeld wordt dat er nog een vierde patiënt in de follow-up is overleden, onder andere ten gevolge van holmium gerelateerd leverfalen. In de publicatie in het Journal of Nuclear Medicine wordt over deze patiënt niet gerept. Men mag zich afvragen waarom een dergelijke relevante bevinding is weggelaten. Ook willen we nogmaals benadrukken dat de negatieve impact op de kwaliteit van leven, zoals deze is gepresenteerd in Prince *et al.* niet te vergelijken is met yttrium-90, zowel qua duur als ernst. U schrijft in uw concept besluit dat de kwaliteit van leven weer terug is op de uitgangswaarde na drie maanden. Als wij de betreffende figuur aanschouwen is dit echter pas na zes maanden post therapie het geval, niet na drie maanden.

Ook stelt u dat een vergelijking met yttrium-90 niet mogelijk is, omdat kwaliteit van leven niet gerapporteerd zou zijn in de studies naar yttrium-90 radioembolisatie. Dit is niet juist, want reeds in een publicatie uit 2010 (yttrium-90 harsmicrosferen, colorectale levermetastasen) in het British Journal of Cancer [3] is het volgende opgenomen: "Quality of life, as measured by cancer- and site-specific questionnaires (EORTC QLQ C30 and EORTC QLQ CR38) in 14 patients at 6 weeks, was not adversely affected by radioembolization." Ook uit de recente publicatie van Vilgrain *et al.* [4], waarbij het nota bene ging om patiënten met hepatocellulair carcinoom

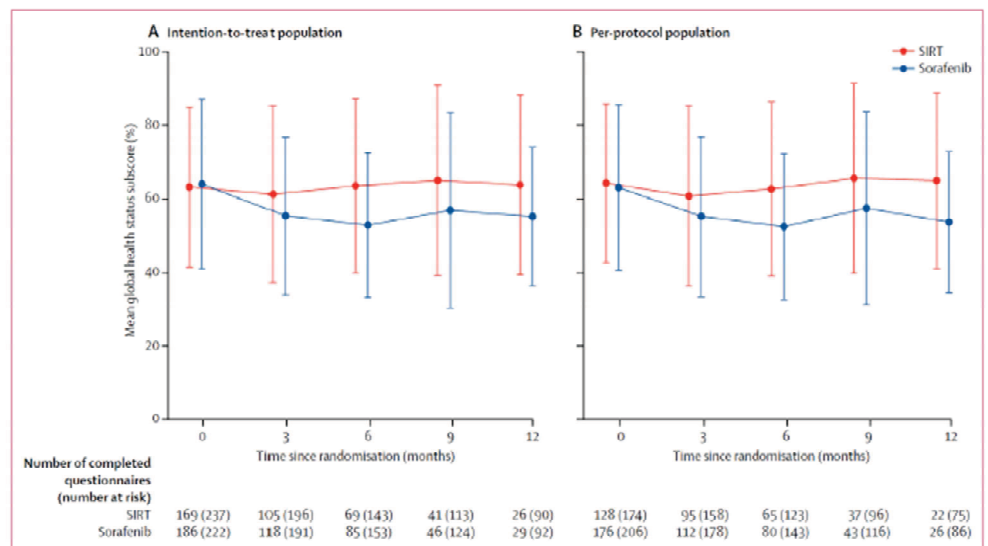


Figure 4: Mean global health status subscore over time (EORTC QLQ-C30)

(A) Intention-to-treat population. (B) Per-protocol population. Data are presented as mean (SD). A high global health status score represents a high quality of life. The questionnaires were censored at the date of a secondary anticancer treatment if present. *p* values in the intention-to-treat population were 0.0048 for the group effect, less than 0.0001 for time effect, and 0.0447 for group-time interaction. *p* values in the per-protocol population were 0.0028 for the group effect, less than 0.0001 for time effect, and 0.20 for group-time interaction. EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire. SIRT=selective internal radiotherapy.

Figuur 1. Het effect op de kwaliteit van leven van SIRT vs. sorafenib [4]

– een categorie patiënten met in de regel meer (lever)comorbiditeit dan patiënten met colorectale levermetastasen – blijkt dat er geen negatieve impact is op de kwaliteit van leven ten gevolge van radioembolisatie met yttrium-90 (Fig. 1). Een en al staat toch in schier contrast met wat Prince *et al.* rapporteren voor holmium-166.

U stelt dat het voor wat betreft holmium-166 poly(L-melkzuur)-microsferen (QuiremSpheres®) slechts gaat om een technische variant, waarbij het bepalende verschil zit in de gebruikte radioisotoop, holmium-166 in plaats van yttrium-90, en dat het gebruik van holmium-166 bepaalde voordelen zou hebben ten opzichte van yttrium-90. Om meerdere redenen zijn wij het hier niet mee eens. Ten eerste het is de gemiddelde energie van de door holmium-166 uitgezonden bètadeeltjes met 666 keV aanzienlijk t.w. 40% lager dan de gemiddelde energie van de bètadeeltjes uitgezonden door yttrium-90 (935 keV). Dit kan wel degelijk gevolgen hebben voor de mate van

tumoricide effect. Daarentegen zou de kortere halfwaardetijd van holmium-166 (26,8 vs. 64,1 uur) juist een voordeel zijn, vanwege de snellere dosisafgifte, althans zo kunnen we lezen in de expert opinion van Prof. dr. A.J. van der Kogel, dat u in uw concept rapport heeft opgenomen. Professor van der Kogel is inderdaad een expert op het gebied van radiobiologie, maar hij is geenszins een expert op het gebied van radioembolisatie. Een snellere dosisafgifte kan net zo goed een negatief effect hebben op het tumoricide effect. Immers, cellen zijn het meest radiosensitief in de G(2)-M-fase van de celcyclus, in mindere mate tijdens de G(1)-fase, en het minst tijdens het laatste deel van de S-fase [5]. Met andere woorden, indien de groeisnelheid van een tumor relatief laag is, kan een snellere dosisafgifte zelfs ronduit ongunstig zijn, want bij een vergelijkbare totale geabsorbeerde dosis is die van een radioisotoop met een kortere halfwaarde sneller weer verdwenen. Nota bene de wetenschappelijk directeur van Quirem Medical, Dr. J.F.W. Nijsen, stelt op 20 november j.l. het volgende: "Currently, it is not clear how a short and long half-life with respectively high or low dose-rate ~ Fast and furious or slow and subtle ~, the type of therapeutic radiation (alpha-, beta-, or Auger-electron), and the distance between & number of each radiation source, will influence treatment efficacy." [6]

Dat het om een ander matrixmateriaal gaat, zou niet ter zake doen. Dat is onjuist. Er zijn wel degelijk overeenkomsten tussen de yttrium-90 harsmicrosferen (SIR-Spheres®) en de holmium-166 poly(L-melkzuur)-microsferen, zoals de grootteorde van het aantal deeltjes/dosis en de dichtheid van het matrixmateriaal. Echter, een alles bepalend verschil is de wijze waarop de deeltjes radioactief worden gemaakt; de harsmicrosferen worden door middel van ionenuitwisseling geladen met yttrium-90, terwijl in geval van de holmium-166-poly(L-melkzuur)-microsferen worden geactiveerd door middel van het bombarderen met neutronen in een kernreactor. Dit is een proces dat altijd in meer of mindere mate schade aan de poly(L-melkzuur)-microsferen van het holmiumproduct tot gevolg heeft [7,8]. Dit leidt tot oppervlakteverandering van de deeltjes, waardoor ze kunnen agglomereren. Dit samenklonteren zou een verklaring kunnen zijn voor de pijn die patiënten die met holmium worden behandeld ervaren: embolisatiepijn ten gevolge van ischemie.

U gaat vrij diep in op de dosimetrische aspecten van radioembolisatie. Het valt ons op dat u nogal ver gaat in het bespreken van de mogelijke theoretische voordelen en mogelijkheden die u ziet aan het gebruik van holmium. Ook het gebruik van een kleine testdosis met holmium tijdens de proefbehandeling als alternatief komt ter sprake. Dit vinden wij niet passend. Het is nog maar de vraag of een dergelijke testdosis de verdeling van de holmium-therapiedosis, als het gaat om de intrahepatische distributie, accuraat kan voorspellen, alleen al vanwege het z.g. 'rarefaction effect' dat zou kunnen optreden bij gebruik van een testdosis die niet verdwenen is ten tijde van de toediening van de therapiedosis [9]. Er is sowieso het een en ander in te brengen tegen het gebruik van een testdosis met holmium. Er wordt immers gebruikgemaakt van microsferen beladen met een radioisotoop dat vooral hoogenergetische bètadeeltjes uitzendt en slechts in 6,7% van het aantal kernvallen een gammafoton. Voor een diagnostische procedure lijkt ons dat niet bepaald een veilige strategie. Een testdosis yttrium-90 kan overigens met de moderne PET-camera's ook adequaat in beeld worden gebracht, maar wij propageren zo iets zeker niet. Verder gaat het hier om de vraag of holmium voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en niet of een eventueel vervolgproduct bepaalde theoretische voordelen heeft. Dat doet voor de kwestie immers niet ter zake. Er is overigens niet eens een CE-markering voor de testdosis.

U stelt in uw concept rapport dat de centrale vraag is "of de effectiviteit van radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij de indicaties niet-resectabel HCC in de salvage setting en niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting ten minste vergelijkbaar is met die van yttrium-90 microsferen". Al met al zien wij niet in hoe u vervolgens tot de conclusie kunt komen dat er sprake is van 'ten minste equivalentie', gezien alleen al het verschil in pijn/effect op kwaliteit van leven tussen holmium en yttrium.

We hopen dat het Zorginstituut uiteindelijk niet besluit om holmium op te nemen in het pakket. Mocht dit echter toch gaan gebeuren, dan vragen wij ons het volgende af. Er zijn inmiddels tegen de 80.000 patiënten behandeld met de yttrium-90 harsmicrosferen, en niet uitsluitend patiënten met colorectale levermetastasen of hepatocellulair carcinoom, maar ook patiënten met levermetastasen van het mammacarcinoom, cholangiocarcinoom, oculair melanoom, neuroendocriene tumoren en wat dies meer zij. Dat is terug te vinden in de uitgebreide literatuur die hierover is verschenen. Het bewijs voor het gebruik van yttrium-90 harsmicrosferen voor genoemde overige indicaties is veel sterker dan het bewijs voor holmium voor de indicatie 'colorectale levermetastasen'. De vraag die we willen stellen is daarom: kunnen we dan binnenkort een vergoedingsaanvraag door het Zorginstituut positief beoordeeld krijgen?

Referenties

1. Prince JF, van den Bosch MAAJ, Nijsen JFW *et al.* Efficacy of Radioembolization with holmium-166 microspheres in salvage setting with liver metastases: a phase 2 study. *J Nucl Med* 2017 [Epub ahead of print].
2. Prince JF. Holmium radioembolization – Efficacy and Safety. Proefschrift Universiteit Utrecht 2016.
3. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP *et al.* Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010;103:324-31.

4. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E *et al.* Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-36.
5. Pawlik TM en Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:928-42.
6. <http://www.stw.nl/nl/content/p17-11-fast-and-furious-or-slow-and-subtle-radionuclide-therapy>
7. Vente MA, Nijssen JF, de Roos R *et al.* Neutron activation of holmium poly(L-lactic acid) microspheres for hepatic arterial radio-embolization: a validation study. *Biomed Microdevices* 2009;11:763-72.
8. Nijssen JF, van het Schip AD, van Steenberghe MJ *et al.* *Biomaterials* 2002;23:1831-9.
9. Koch W en Tatsch K. In Bilbao JJ Reiser MF (Eds.) *Liver Radioembolization with ⁹⁰Y Microspheres* 2008: 75-93.

BIJLAGE

Reactie van Sirtex Medical Europe GmbH op concept PICOT radioembolisatie met holmium-166-microsferen bij niet-resectabele levermaligniteiten

13 oktober 2017

Hieronder gaan wij in op de door u gestelde vragen.

1. De voorgestelde concept PICOT

Kunt u zich vinden in de voorgestelde concept PICOT?

- Patiënten
- Controlegroep
- Cruciale en belangrijke uitkomstmaten
- Follow-up duur

Bent u het eens met de keuze van de cruciale en belangrijke uitkomstmaten? Omvatten deze alle patiënt relevante uitkomstmaten? Hierbij is het van belang u te realiseren dat cruciale uitkomstmaten de belangrijkste zijn; de kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomstmaten is doorslaggevend bij het beoordelen van de 'overall' kwaliteit van het bewijs.

1.1 Patiënten

Graag attenderen wij u erop dat het raadzaam kan zijn om bij de analyse van studiegegevens binnen de gedefinieerde populaties rekening te houden met bepaalde subgroepen vanwege het verschil in ziektestadium en (daarmee) prognose. Hieronder geven wij enkele relevante subgroepen binnen de populaties van patiënten met niet-resectabel hepatocellulair carcinoom in de salvage setting en patiënten met leverdominante, niet-resectabele, colorectale levermetastasen in de salvage setting:

Patiënten met niet-resectabel hepatocellulair carcinoom in de salvage setting:

- BCLC¹ B-patiënten en BCLC C-patiënten.

Patiënten met leverdominante, niet-resectabele, colorectale levermetastasen in de salvage setting:

- Patiënten met strikt leverbeperkte ziekte (geen aantoonbare extrahepatische metastasen) en patiënten met tevens (beperkte) extrahepatische ziekte.
- Patiënten met beperkte tumorlast in de lever en patiënten met een hogere tumorlast (bijv. $\leq 25\%$ tumor/levervolume en $> 25\%$ tumor/levervolume).

1.2 Controlegroep

Wij achten radioembolisatie met yttrium-90-microsferen de juiste controlegroep met de aanbeveling dat met name de literatuur met betrekking tot yttrium-90-harsmicrosferen (SIR-Spheres®) relevant is en niet de literatuur met betrekking tot yttrium-90-glasmicrosferen (TheraSphere®), omdat de wijze van toediening, de dichtheid van de deeltjes en het aantal deeltjes in een dosis holmium-166-

¹ BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer-stadiëringsstelsel (A-D), gebaseerd op uitgebreidheid van de ziekte, leverfunctie en 'performance status'.

microsferen (QuiremSpheres®) vergelijkbaar is met yttrium-90-harsmicrosferen, maar niet met yttrium-90-glasmicrosferen (Tabel 1).

Tabel 1. Kenmerken van de microsfeerproducten

| Microsfeerproduct | TheraSphere® | SIR-Spheres® | QuiremSpheres® |
|--|--------------------|---|----------------------------|
| Radio-isotoop | yttrium-90 | | holmium-166 |
| Eigenschappen van het radio-isotoop: | | | |
| $T_{1/2}$ (h) | 64,1 | | 26,8 |
| Maximale β -energie (MeV) | 2,28 (100%) | | 1,77 (48,7%), 1,85 (50,0%) |
| Gemiddelde β -energie (MeV) | 0,935 | | 0,665 |
| Gamma-energie (keV) | geen gamma-emissie | | 80,6 (6,7%) |
| β^+ -emissie (ppm) | 32 | | geen positronemissie |
| Magnetische susceptibiliteit van het element | 119 | | 48.851 |
| Matrixmateriaal | glas | hars (gesulfoneerde divinyl-benzeen-styreen copolymeer) | poly(L-lactaat) |
| Dichtheid (g/ml) | 3,3 | 1,2 | 1,4 |
| Diameter (μm) | 25 \pm 10 | 32 \pm 10 | 30 \pm 5 |
| Aantal microsferen/dosis (10^6) | 1,2-8,0 | <50 | 33 |

1.3 Cruciale uitkomstmaten

Wij kunnen ons vinden in 'overleving' en 'kwaliteit van leven' als cruciale uitkomstmaten. De overleving zou naar onze mening gespecificeerd kunnen worden als mediane overleving en overleving op 6 en 12 maanden na de radioembolisatiebehandeling.

'Complicaties' is naar onze mening tevens een terechte cruciale uitkomstmaat. U specificeert deze uitkomstmaat als een analyse van graad 3-5 ongunstige effecten en het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten. Hierbij merken wij op dat het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten in dit specifieke geval geen goede maat is aangezien de behandeling in principe slechts eenmalig wordt gegeven en de patiënt er dus niet mee kan stoppen zoals bij langdurigere behandelingen wel het geval is. De incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten is daarentegen van cruciaal belang. Daarnaast suggereren wij om de incidentie van bijwerkingen van iedere graad mee te nemen als cruciale uitkomstmaat. Tevens achten wij het zeer raadzaam om specifiek de parameter 'pijn' als cruciale uitkomstmaat te benoemen (zie paragraaf 4, sectie bijwerkingen voor de onderbouwing hiervoor).

1.4 Belangrijke uitkomstmaten

Wij stellen voor om de belangrijke uitkomstmaat progressievrije overleving (PFS) verder te specificeren als mediane PFS en PFS op 6 en 12 maanden na de radioembolisatiebehandeling, tijd tot progressie ongeacht waar in het lichaam en tijd tot progressie in de lever (aangezien radioembolisatie specifiek gericht is op de lever).

Met betrekking tot de uitkomstmaat 'tumorrespons aan de hand van de RECIST- of WHO-criteria' stellen wij voor om de 'objective response rate' en 'disease control rate' te gebruiken.

1.5 Follow-up-duur

Wij kunnen ons vinden in de voorgestelde follow-up duur van 3 maanden voor kortetermijneffecten en 1 jaar voor langetermijneffecten.

2. Equivalentiegrenzen

Bent u het eens met de equivalentie grenzen opgesteld voor de uitkomstmaten overleving en progressievrije overleving (PFS)? Bent u het eens met het hanteren van de GRADE default waarden (overeenkomend met een matig tot redelijk effect) voor het opstellen van de equivalentie grenzen voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven, complicaties en tumorrespons? Heeft u aanvullingen op de equivalentie grenzen? Kunt u dit onderbouwen?

Het Zorginstituut stelt voor om voor de uitkomstmaten 'overleving' en 'PFS' de PASKWIL-criteria van de cieBOM van de NVMO te gebruiken als equivalentiegrenzen. Hierbij is van belang dat de cieBOM (vooralnog) uitsluitend nieuwe oncologische middelen beoordeelt indien een gerandomiseerde en vergelijkende studie beschikbaar is.

Wanneer er geen direct vergelijkende studie is, en de vergelijking gebaseerd moet worden op een indirecte vergelijking, is het erg moeilijk om de juiste equivalentiegrenzen te stellen, omdat er per definitie een *bias* optreedt ten gevolge van de verschillen in patiëntenpopulaties, onderzoeksopzet en -methoden en de manier waarop gegevens werden geanalyseerd in de verschillende studies. De equivalentiegrenzen lijken ons aan de ruime kant gekozen. Daarnaast is het zo dat equivalentiegrenzen in het geval van een indirecte vergelijking relatief onbelangrijk worden in relatie tot genoemde *bias*; de selectie van de studie(s) waarmee wordt vergeleken maakt het bijna mogelijk om iedere gewenste conclusie te onderbouwen, ongeacht de marge van de equivalentiegrenzen.

3. Optimale studieopzet

De optimale studieopzet om de vraag te beantwoorden of de effectiviteit en veiligheid van holmium-166 en yttrium-90 microsferen vergelijkbaar zijn, is een randomized controlled trial van voldoende omvang en kwaliteit waarin radioembolisatie met holmium-166 microsferen wordt vergeleken met radioembolisatie met yttrium-90 microsferen. Kunt u zich hierin vinden? Kunt u uw antwoord motiveren?

Hier zijn wij het mee eens; een direct vergelijkende 'non-inferiority' studie is de enige wetenschappelijk geaccepteerde methode om non-inferioriteit (equivalentie) aan te tonen. Het vergelijken van uitkomsten tussen verschillende studies is suboptimaal en de uitkomsten van dergelijke analyses moeten met grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Dit komt onder andere door de verschillen in de populaties tussen de verschillende studies en de verschillende methoden van meten van uitkomsten. Als relevant voorbeeld noemen we de frequentie waarin en/of de momenten waarop tijdens follow-up CT-/MRI-/ PET-scans worden vervaardigd. Deze variëren sterk tussen studies waardoor uitkomsten gebaseerd op scanmomenten, zoals progressievrije overleving, moeilijk of in voorkomende gevallen helemaal niet te vergelijken zijn. Ook hebben verschillen in patiëntkenmerken een grote invloed op de uiteindelijke overleving van de verschillende patiëntcohorten in de verschillende studies. Zo kan er een aanzienlijk verschil zitten in de definitie van 'salvage setting' ten gevolge van verschillen in richtlijnen en nieuwe therapeutische opties, voor- dan wel na de betreffende therapeutische interventie, waardoor het volstrekt onjuist kan zijn om patiëntcohorten te vergelijken. Dit speelt met name voor het colorectaal carcinoom, waarvoor regelmatig nieuwe, werkzame systemische behandelopties beschikbaar komen.

4. Aanvullende opmerkingen

Heeft u verder nog aanvullingen / opmerkingen? Kunt u dit onderbouwen (met literatuur)?

Er zijn slechts twee klinische studies gepubliceerd over het gebruik van holmium-166-microsferen, te weten een kleine fase I-studie, gepubliceerd door Smits *et al.* in 2012 [1], en een fase II-studie, gepubliceerd door Prince *et al.* in 2017 [2].

Ten aanzien van de fase I-studie [1] geldt dat door de auteurs wordt gesteld dat, op basis van deze studie, waarin 15 patiënten zijn behandeld, mag worden geconcludeerd dat radioembolisatie van de lever met holmium-166-microsferen veilig is met een geabsorbeerde leverdosis van 60 Gy, de beoogde dosis voor toekomstige studies/behandelingen. Echter, slechts drie patiënten werden behandeld met een dosis van 60 Gy, waarvan een met een cholangiocarcinoom en twee met een gemetastaseerd colon-/rectumcarcinoom. Op basis van een zo klein aantal patiënten kan niet worden geconcludeerd dat radioembolisatie met holmium-166-microsferen veilig is en al zeker niet dat 60 Gy een veilige en te gebruiken dosis is. Er kan slechts worden geconcludeerd dat er aanwijzingen zijn dat radioembolisatie met holmium-166-microsferen veilig is.

Verder is van belang op te merken dat het holmium-166-microsfeerproduct dat is gebruikt in de fase I-studie een *ander product* is dan is gebruikt voor de behandeling van het gros van de patiënten in de recent gepubliceerde fase II-studie [2] (zie onderdeel 'wijziging van het product' in onderstaande uiteenzetting over de fase II-studie).

Bij de fase II-studie zijn meer kanttekeningen te plaatsen:

1. Salvage setting

Waren de behandelde patiënten wel daadwerkelijk (allen) patiënten in de salvage setting? In Tabel 1 van de publicatie worden – uitsluitend voor de colorectaal carcinoom-patiënten – de percentages patiënten die waren (voor)behandeld met bepaalde cytostatica/biologische geneesmiddelen getoond. Echter, details over het aantal lijnen waarmee patiënten waren voorbehandeld worden niet gegeven. Bijvoorbeeld in de MORE-studie (yttrium-90-harsmicrosferen), gepubliceerd door Kennedy *et al.* [3], worden wel alle specificaties gegeven. De mediane progressieve overleving zou drie maanden zijn, maar de mediane algehele overleving is liefst 14,5 maanden voor de gehele groep en 13,4 maanden voor de subpopulatie met metastasen van colorectale origine. Dat betekent dat de mediane overleving na progressie post behandeling met holmium-166-microsferen bijna een jaar is. Dat is zeer onwaarschijnlijk in een setting waarin geen bewezen werkzame behandelingsmogelijkheden meer voorhanden zijn [4]. Let wel, Figuur S2 laat zien dat op 6 maanden follow-up 31 van de 37 patiënten ziekteprogressie hadden.

2. Resultaten betreffende tumorrespons en PFS

Een ander aspect dat doet vermoeden dat het niet (uitsluitend) patiënten in de salvage setting betreft is de 'disease control rate' in de lever. Voor patiënten met colorectale levermetastasen was dit 49%. Hendlitz *et al.* [5] die een weliswaar kleine, maar prospectieve, gerandomiseerde multicenterstudie hebben uitgevoerd, bij patiënten met colorectale levermetastasen in salvage setting (5-FU vs. 5-FU + yttrium-90-harsmicrosferen), rapporteerden een 'disease control rate' in de lever van 86%, ofwel aanzienlijk hoger dan werd behaald met holmium-166-microsferen. Ook de PFS was met 5,5 maanden (intention to treat) aanzienlijk langer dan de drie maanden (per protocol) gerapporteerd door Prince *et al.* Niettemin is de algehele overleving van de patiënten in de Hendlitz-studie met 10,0 maanden duidelijk korter dan gerapporteerd door Prince *et al.* Ook dit doet vermoeden dat de patiënten in de studie van Prince *et al.* effectieve vervolgbehandelingen hebben ondergaan tijdens en/of na de follow-up. De publicatie geeft hier

echter geen informatie over. Ten slotte zou het op zijn minst informatief zijn om te weten wat de progressievrije overleving en algehele overleving was van de 18 in de fase II-studie geïncubeerde, maar niet met holmium-166-microsferen behandelde patiënten. Was de overleving in deze groep inderdaad slechter?

3. Bias bij het meten van PFS

Voor de PFS bij oncologische patiënten, gemeten aan de hand van medische beeldvormingstechnieken, bestaat in de regel een *bias* [6]. Immers, de beeldvormende onderzoeken worden op vooropgestelde momenten in de follow-up uitgevoerd. De kans dat men progressie vaststelt exact op het moment dat deze ook daadwerkelijk ontstaat is erg klein. Progressie wordt gedetecteerd op een moment dat deze al gaande is. De daadwerkelijke PFS is met andere woorden korter dan op basis van metingen wordt geconcludeerd. Zoals gezegd meldden Prince *et al.* een mediane PFS van drie maanden. Echter, de eerste CT-onderzoeken werden ook pas op drie maanden post therapie uitgevoerd. De daadwerkelijke mediane PFS is hoogstwaarschijnlijk korter dan drie maanden. Dat had men ook kunnen vaststellen indien men het eerste CT-onderzoek had uitgevoerd op zes weken post therapie, zoals dat werd gedaan in de fase I-studie. Waarom is men hiervan voor de fase II-studie afgeweken? Overigens kregen de patiënten in de studie van Hendlitz *et al.* ook na zes weken het eerste CT-onderzoek en vervolgens eveneens iedere zes weken in tegenstelling tot de patiënten in de studie van Prince *et al.* die om de drie maanden een CT-onderzoek (en een ¹⁸F-FDG-PET/CT-onderzoek) kregen. Intervallen van 3 maanden zijn in een fase II-studie overigens ongebruikelijk. Het voorgaande toont tevens aan dat het erg lastig of zelfs onmogelijk is om studie-uitkomsten te vergelijken.

4. Bijwerkingen

De incidentie van alle bijwerkingen van radioembolisatie met holmium-166-microsferen is aanzienlijk hoger dan gerapporteerd voor yttrium-90-radioembolisatie, in het bijzonder in vergelijking met yttrium-90-harsmicrosferen. Met betrekking tot pijn vergelijken Prince *et al.* onder andere met de MORE-studie [3], waarin bij 39,1% van de met yttrium-90-harsmicrosferen behandelde patiënten buikpijn werd gerapporteerd, waarvan 6,1% graad 3-4. Voor de met holmium-166-microsferen behandelde patiënten in de fase II-studie was dit resp. 71% en 18%. Dit waarden wij als een relevant verschil en duidelijk niet vergelijkbaar. Daarbij komt nog dat de yttrium-90-harsmicrosferen in de MORE-studie werden toegediend met behulp van steriel water, waarvan inmiddels al enige jaren bekend is dat dit, het gebruik van steriel water, de voornaamste oorzaak is van de met het gebruik van yttrium-90-harsmicrosferen geassocieerde buikpijn (vasospasme, niet macro-embolisatie). Het gebruik van steriel water is daarom al enige tijd achterhaald en het is tegenwoordig gebruikelijk om de yttrium-90-harsmicrosferen met behulp van glucose-5% toe te dienen. Paprottka *et al.* [7], waarnaar opvallenderwijs niet wordt verwezen door Prince *et al.*, rapporteerden een noodzaak van periprocedurele analgesie bij 6,5% van de patiënten bij gebruik van glucose-5%, ofwel een vermindering van de incidentie van pijn ten opzichte van steriel water van 83%. In de fase II-studie met holmium-166-microsferen was de incidentie van pijn in de eerste week post therapie 68%, ofwel vele malen hoger. Prince *et al.* melden helaas niet het percentage patiënten dat analgetische medicatie heeft gekregen en ook niet welk(e) type(n) medicatie. Uiterst relevant hierbij is of er (tevens) profylactisch analgetica werden gegeven. Dit wordt in de publicatie echter niet vermeld.

5. Kwaliteit van leven

Indien we Figuur 3 beschouwen in de publicatie van Prince *et al.*, dan valt op dat de kwaliteit van leven aanzienlijk daalt na behandeling met holmium-166-microsferen, in het bijzonder in de eerste week na de behandeling. Het aanvangsniveau van de kwaliteit van leven wordt pas weer bereikt na zes maanden in de follow-up, een moment waarop overigens nog maar 17 van de 37 patiënten (46%) de vragenlijst heeft ingevuld. De pijn piekt eveneens na een week en is pas weer op de uitgangswaarde op zes maanden post therapie.

Een dergelijke negatieve impact op de kwaliteit van leven is bij patiënten die met yttrium-90-harsmicrosferen worden behandeld niet gerapporteerd; bij behandeling met yttrium-90-harsmicrosferen blijft de kwaliteit van leven post therapie nagenoeg gelijk ten opzichte van het uitgangsniveau. Dat blijkt te gelden voor zowel patiënten met colorectale levermetastasen [8,9] als patiënten met hepatocellulair carcinoom [10].

6. Wijziging van het product

Na de eerste acht patiënten in de fase II-studie te hebben behandeld, bleek er een probleem met de stabiliteit van de holmium-166-microsferen. Gezien de wijziging in de formulering die daarop is doorgevoerd – ethanol werd vervangen door een fosfaatbuffer – dient deze wijziging te worden opgevat als ‘het holmium lekte weg uit de microsferen’. Door fosfaat toe te voegen aan het medium waarmee de holmium-166-microsferen worden toegediend wordt holmium dat dreigt vrij te komen uit de microsferen neergeslagen op of net onder het oppervlak van de microsferen. Dit zou gevolgen kunnen hebben voor het aspect van het oppervlak van de microsferen wat weer gevolgen zou kunnen hebben voor zowel de werkzaamheid als de bijwerkingen (pijn). Het is spijtig dat de auteurs geen onderscheid hebben gemaakt in de uitkomsten tussen beide groepen. We betwijfelen of de resultaten van de eerste acht patiënten zomaar hadden mogen worden gecombineerd met de resultaten van de overige patiënten, behandeld in de fase II-studie. Feitelijk gaat het immers om twee verschillende producten.

7. Independent readers

De drie radiologen die de primaire uitkomst hebben gescoord worden door Prince *et al.* als zogenaamde ‘independent readers’ ofwel ‘onafhankelijke beoordelaren’ aangeduid. Dat ze alle drie werkzaam zijn op de afdeling van eerste auteur en de laatste auteur en tevens co-auteur van deze publicatie zijn is op zijn minst als bijzonder te duiden.

5. Conclusie

Al met al achten wij het klinische bewijs voor zowel de veiligheid als de werkzaamheid van holmium-166-poly(L-lactaat)-microsferen (nog) onvoldoende en de wetenschappelijke waarde van de besproken publicatie van Prince *et al.* zeer laag. Wij kijken met verwachting uit naar de resultaten van een gerandomiseerde multicentrum fase III-studie met holmium-166 microsferen.

Onze conclusie met betrekking tot het klinische bewijs wordt gedeeld door Professor V.E.P.P. Lemmens (ErasmusMC, IKNL) in zijn recente analyse [11], uitgevoerd op verzoek van een patiëntenbelangenvereniging (Stichting Beeldgestuurde Behandelingen van Kanker (SBBvK)): “Concluderend, er kan op basis van de grote verschillen in de huidige stand van wetenschap en praktijk van ⁹⁰Y en ¹⁶⁶Ho niet verondersteld worden dat de veiligheid en klinische effectiviteit van ⁹⁰Y radioembolisatie gelijk is aan ¹⁶⁶Ho radioembolisatie.”

Referenties

1. Smits ML, van den Bosch MA, Lam MG *et al.* Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2012;13:1025-34.
2. Prince JF, van den Bosch, Nijsen JF *et al.* Efficacy of radioembolization with holmium-166 microspheres in salvage patients with liver metastases: a phase 2 study. *J Nucl Med* 2017; Sep 15 [Epub ahead of print].
3. Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ *et al.* Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for ⁹⁰Y resin microspheres. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:134-142.
4. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P *et al.* Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1066-73.
5. Hendlitz A, Van den Eynde M, Peeters M *et al.* Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687-94.
6. Zeng L, Cook RJ, Wen L, Boruvka A. Bias in progression-free survival analysis due to intermittent assessment of progression. *Statist Med* 2015;34:3181-93.
7. Paprottka KJ, Lehner S, Fendler WP *et al.* Reduced Periprocedural Analgesia After Replacement of Water for Injection with Glucose 5% Solution as the Infusion Medium for ⁹⁰Y-Resin Microspheres. *J Nucl Med* 2016;57:1679-84.
8. Cosimelli K, Golfieri R, Cagol PP *et al.* Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010;103:324-31.
9. Mancini R, Carpanese L, Sciuto R *et al.* A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with ⁹⁰yttrium SIR-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates. *In Vivo* 2006;20:711-14.
10. Bouattour M, Assenat E, Guiu B *et al.* Efficacy, tolerability and impact on quality of life of selective internal radiation therapy (with yttrium-90 resin microspheres) or sorafenib in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma: the SARAH trial. Scientific poster presented at WCGIC 2017, June 28th-July 1st, Barcelona.
11. Lemmens VEPP. Equivalence of Yttrium-90 and Holmium-166 in Radioembolisation for Liver Malignancies. July 2017.

Zorginstituut Nederland
t.a.v. Mevr. M. Biegstraaten, MD, PhD
Sector Zorg; Interne Geneeskunde
Postbus 320
1110 AH DIEMEN



Onderwerp B-18-4603 Concept standpunt Holmium-166 radio-embolisatie bij inoperabele levertumoren
Datum 12 maart 2018
Uw kenmerk
Ons kenmerk B-18-4603
Contactpersoon

Geachte Mevrouw Biegstraten

Hartelijk dank voor het voorleggen van het *Concept standpunt Holmium-166 radio-embolisatie bij inoperabele levertumoren*

Hieronder een aantal inhoudelijke punten uit het document

- Behandeling met radio-embolisatie met yttrium-90 microsferen is verzekerde zorg voor zowel inoperabel HCC als niet-resectabele colorectale levermetastasen.
- De fabrikant van holmium-166 microsferen claimt dat voor inoperabele levertumoren radio-embolisatie met holmium-166 microsferen ten minste even effectief is als radio-embolisatie met yttrium-90 microsferen, omdat het doel van de behandeling (lokale bestraling van de tumoren), de manier van toedienen (via een katheter in de a. hepatica), de gehanteerde type straling (β -straling) en de beoogde stralingsdosis van de gehele lever zijn gelijk aan die van radio-embolisatie met yttrium-90 microsferen. Holmium-166 microsferen kunnen daarom – volgens de fabrikant – als technische variant van yttrium-90 worden beschouwd.
- Volgens het Zorginstituut Nederland (ZiNL) kan een interventie als technische variant beschouwd worden als er sprake is van een kleine aanpassing aan de gangbare interventie die reeds tot de stand van de wetenschap en praktijk behoort. De resultaten van de 'oude' interventie zijn dan waarschijnlijk extrapol eerbaar naar de huidige interventie.
- Omdat er bij holmium-166 radio-embolisatie gebruik wordt gemaakt van een ander isotoop en het niet op voorhand duidelijk is of dit consequenties heeft voor de effectiviteit, is er voor het ZiNL aanleiding om te beoordelen of de effectiviteit van holmium-166 microsferen vergelijkbaar is met die van yttrium-90 microsferen voor de indicaties inoperabel HCC en niet-resectabele colorectale

- levermetastasen.
- Het ZiNL stelt vast dat holmium-166 niet zonder meer te beschouwen is als een technische variant en doet derhalve voor de beide indicaties nader onderzoek naar het onderliggend bewijs.
 - Het ZiNL concludeert dat radio-embolisatie met holmium-166 microsferen bij inoperabel HCC **niet** voldoet aan SW&P en bij leverdominante, niet-resectabele, colorectale levermetastasen in de salvage setting **wel** voldoet aan de Stand van de Wetenschap en Praktijk (SW&P). De totstandkoming van deze conclusie kunnen wij niet helemaal volgen. Enerzijds schrijft u:
"Omdat holmium-166 radio-embolisatie beschouwd kan worden als technische variant van yttrium-90 radio-embolisatie en de onderzochte studiepopulaties vergelijkbaar zijn, start de kwaliteit van de evidence van de gevonden observationele studies als redelijk."
En anderzijds:
"We zijn zeer onzeker of de progressievrije overleving na holmium-166 radio-embolisatie gelijk is aan de progressievrije overleving na yttrium-90 radio-embolisatie. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag" en "We zijn zeer onzeker of de tumorrespons na holmium-166 radio-embolisatie gelijk is aan de tumorrespons na yttrium-90 radio-embolisatie. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag..."

Als het ZiNL de conclusie trekt dat radio-embolisatie met holmium-166 bij niet-resectabele colorectale levermetastasen conform de SW&P is, baseert het ZiNL dat op het vergelijkbaar zijn van yttrium-90 en holmium-166 (als technische varianten). Die redenering doortrekkend, zou het ZiNL bij de indicatie inoperabel HCC ook kunnen zeggen dat het conform de SW&P is, gebaseerd op de resultaten van yttrium-90. Immers, voor geen van beide indicaties is er sluitend wetenschappelijk onderzoek aanwezig naar de behandeling met radio-embolisatie met holmium-166.

Op basis van bovenstaande zou het voor de hand liggend zijn om vast te stellen dat er voor beide indicaties of wel of geen voldoende bewijs is, zodat duidelijk wordt of er wel of niet wordt voldaan aan de criteria, behorend bij de SW&P. Het voorliggende concept-standpunt vinden we dus enigszins verwarrend.

Met vriendelijk groet,

G.H. Mellema, arts Beleid&Advies, MHA
Adviserend geneeskundige