

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) – is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:

a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden [...]

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden 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.

3. Onverminderd hetgeen is bepaald in de artikelen 2.4 tot en met 2.15, heeft de verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6 [...]

Bijlage 2 – Beelvorming en dosimetrie

Bij radioembolisatie van levertumoren streeft men naar een voldoende hoge dosis op tumorweefsel en tegelijkertijd naar een zo laag mogelijke dosis op gezond leverweefsel en organen buiten de lever. Om dit te bereiken is dosimetrie van belang: het meten van de radioactieve dosis op een bepaald weefsel door middel van beeldvormende technieken. Dosimetrie kan voorafgaand aan, tijdens en na de behandeling plaatsvinden.

Dosimetrie voorafgaand aan de behandeling

Vóór het starten van de daadwerkelijke behandeling met radioembolisatie wordt een proefbehandeling gegeven. Deze proefbehandeling kent drie doelen: het voorspellen van de hepatopulmonale shunting, het nagaan of er geen depositie in organen buiten de lever plaatsvindt, en het voorspellen van de verspreiding van de microsferen in de lever tijdens de uiteindelijke behandeling met radioembolisatie. Idealiter wordt hiervoor een stof gebruikt die zich op dezelfde manier in het lichaam verspreidt als de microsfeer die voor radioembolisatie gebruikt wordt. Op dit moment wordt ^{99m}Tc -MAA gebruikt. Er zijn echter substantiële verschillen tussen enerzijds ^{99m}Tc -MAA en anderzijds yttrium-90 en holmium-166 microsferen: ^{99m}Tc -MAA partikels zijn kleiner en hebben een lagere dichtheid dan microsferen, de vorm van de partikels verschilt sterk van die van microsferen, en het emboliserende effect van microsferen – wat kan leiden tot een veranderde bloedstroom en daarmee een andere distributie – is groter. Onderzoek heeft aangetoond dat ^{99m}Tc -MAA de hepatopulmonale shunting niet goed voorspelt.⁷⁶ Een juiste voorspelling is belangrijk omdat de voorspelling consequenties heeft voor de behandeling (zie paragraaf 3.1.6.1). Een overschatting van de hepatopulmonale shunting kan onterecht leiden tot een dosisverlaging wat weer gevolgen kan hebben voor de effectiviteit. Daarnaast is er twijfel of de proefbehandeling met ^{99m}Tc -MAA de verspreiding van de microsferen in de lever tijdens de uiteindelijke behandeling goed voorspelt.⁷⁷ Het voorspellen van de biodistributie is belangrijk omdat de te geven dosis daarop aangepast kan worden, waarbij geldt dat er gestreefd wordt naar een zo gunstig mogelijke verhouding tussen bestraling van tumorweefsel vs functioneel leverparenchym. Een accurate voorspelling van de biodistributie kan daarom bijdragen aan het bepalen van de optimale dosis voor elke specifieke patiënt. Verbetering van de voorspellende waarde van de proefbehandeling zou bereikt kunnen worden door een ander partikel te gebruiken, dat meer overeenkomsten met de microsferen heeft dan ^{99m}Tc -MAA. Ontwikkelingen op dit gebied zijn gaande. Ook zou een proefbehandeling met een kleine hoeveelheid holmium-166 microsferen, die immers goed in beeld gebracht kunnen worden, een alternatief voor ^{99m}Tc -MAA kunnen zijn. De verwachting is dat bij gebruik van dezelfde microsfeer voor zowel de proefbehandeling als de daadwerkelijke behandeling, er een betere voorspelling mogelijk is. Het is inderdaad aangetoond dat een proefbehandeling met holmium-166 microsferen de hoeveelheid activiteit die in de longen terecht komt beter voorspelt.⁷⁸ Of het ook tot een betere voorspelling van de

⁷⁶ Elschot M, Nijsen JF, Lam MG, et al. (^{99m}Tc)Tc-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: a quantitative evaluation in patients treated with ^{166}Ho -microspheres. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014; 41(10): 1965–75.

⁷⁷ Wondergem M, Smits ML, Elschot M, et al. ^{99m}Tc -macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of ^{90}Y resin microspheres in hepatic radioembolization. J Nucl Med 2013; 54(8): 1294–301.

⁷⁸ Elschot M, Nijsen JF, Lam MG, et al. (^{99m}Tc)Tc-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: a quantitative evaluation in patients treated with ^{166}Ho -microspheres. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014; 41(10): 1965–75.

biodistributie leidt, is nog niet onderzocht. Het is ook nog niet aangetoond dat een proefbehandeling met holmium-166 microsferen in plaats van ^{99m}Tc -MAA uiteindelijk leidt tot verbetering op klinische uitkomsten zoals overleving of complicaties.

Vanwege de betere voorspelling van de hepatopulmonale shunting is in de lopende trials ^{99m}Tc -MAA vervangen door een kleine hoeveelheid holmium-166 microsferen. De veiligheid wordt daarbij scherp in de gaten gehouden.

Dosimetrie tijdens de behandeling

Holmium-166 microsferen kunnen in theorie al tijdens de behandeling in beeld gebracht worden middels SPECT en MRI. Dit zou het ter plekke aanpassen van de plaatsing van de katheter of de dosis mogelijk kunnen maken. De mogelijkheid van beeldvorming-geleide radioembolisatie bevindt zich op dit moment nog in experimentele fase.

Dosimetrie na de behandeling

Zolang er nog geen betrouwbare methode is om voorafgaand aan en tijdens de behandeling de verspreiding van de toegediende microsferen te voorspellen, is dosimetrie ná de behandeling een goede optie om een adequate biodistributie aan te tonen. Dit gebeurt nog niet in alle behandelcentra, maar wint wel terrein, omdat het nuttig kan zijn bij het inschatten van de kans op bijwerkingen zodat eventueel voorzorgsmaatregelen genomen kunnen worden. Daarnaast kunnen de tumoren die niet bereikt zijn een extra behandeling krijgen, bijvoorbeeld in de vorm van zeer doelgerichte radioembolisatie. Ten slotte is dosimetrie van belang om meer inzicht te krijgen in de dosis-respons relatie wat radioembolisatie in zijn algemeenheid kan verbeteren. Er is lange tijd aangenomen dat yttrium-90 microsferen niet zichtbaar gemaakt konden worden voor dosimetrie. Recente ontwikkelingen hebben er echter toe geleid dat deze microsferen in grotere hoeveelheden toch kwantificeerbaar zijn met behulp van SPECT of Positron Emission Tomography (PET). Intra-hepatische dosimetrie na behandeling met holmium-166 microsferen is goed mogelijk met SPECT en MRI.⁷⁹

Samengevat kunnen wij concluderen dat holmium-166 microsferen aanvullende beeldvormende kwaliteiten hebben. Onderzoek heeft aangetoond dat een proefbehandeling met een kleine hoeveelheid holmium-166 microsferen een betere voorspelling van de hepatopulmonale shunting geeft dan ^{99m}Tc -MAA. Het is op dit moment echter nog onduidelijk of de beeldvormende kwaliteiten leiden tot verbeteringen op klinische uitkomsten. Er wordt om die reden (nog) geen meerwaarde voor de patiënt geclaimd, maar wel ten minste gelijke waarde, op basis van de overeenkomsten tussen holmium-166 en yttrium-90 microsferen (zie paragraaf 3.1.6.4) en de resultaten uit de fase 1 en 2 studies (zie hoofdstuk 5). Zolang de beeldvorming-geleide behandeling zich nog in een experimentele fase bevindt, leidt het gebruik van holmium-166 microsferen niet tot meer beeldvorming in vergelijking met yttrium-90 microsferen; in beide gevallen wordt beeldvorming voorafgaand aan en na de behandeling verricht.

⁷⁹ Smits ML, Elschot M, van den Bosch MA, et al. In vivo dosimetry based on SPECT and MR imaging of ^{166}Ho -microspheres for treatment of liver malignancies. J Nucl Med 2013; 54(12): 2093-100.

Bijlage 3 – Expert opinie radiobiologische effecten van kortere halfwaardetijd

Geachte mevrouw Biegstraaten,

In 2014 heb ik gekeken naar de radiobiologische implicaties van de verschillen in de initiële dosisafgifte tussen de Holmium microsferen (QuiremSpheres) en de Yttrium microsferen (SIR-Spheres). Hierbij ben ik tot de conclusie gekomen dat verwacht mag worden dat de effectiviteit van de radioembolisatie therapie hoger is wanneer Holmium microsferen worden toegediend. Belangrijke overweging hierbij is dat vanuit een radiobiologisch perspectief de dosisafgifte die in de eerste 12–24 uur aan de tumoren wordt geleverd de meest kritische is.

Hoogachtend,

Albert J van der Kogel, PhD

Professor

University of Wisconsin School of Medicine and Public Health

Department of Human Oncology

Bijlage 4 – Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

De zoekstrategie is uitgevoerd in de Medline database en Cochrane Library vanaf de start van de databases tot 20 september 2017. De volgende zoektermen zijn gebruikt:

Indicatie HCC

(holmium[tiab] OR 166Ho OR HO-PLLA-MS OR "Holmium"[nm])
AND
("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR (hepatocellular) OR HCC[tiab])

Indicatie colorectale levermetastasen

(holmium[tiab] OR 166Ho OR HO-PLLA-MS OR "Holmium"[nm])
AND
("Liver Neoplasms/secondary"[MAJR] OR ((colorectal [tiab] AND (liver OR hepati*[tiab])) AND metasta*[tiab]) OR CRLM*[tiab])

Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusiecriteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van de literatuur:

- systematische reviews of meta-analyses die voldoen aan de opgestelde PICOT in paragraaf 4.1.2;
- vergelijkende studies die voldoen aan de opgestelde PICOT in paragraaf 4.1.2;
- case series met minimaal 10 patiënten die voldoen aan de opgestelde PICOT in paragraaf 4.1.2.

Criteria voor exclusie van studies zijn:

- andere taal dan Nederlands of Engels;
- niet-systematische reviews, indien op basis van het abstract geen relevante aanvullende gegevens worden verwacht.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten over holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren: ZIN, KCE, AETNA, CIGNA, IQWIG, G-BA, HAS, LBI, NICE en de HTA-database.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen over de behandeling van inoperabele levertumoren: AWMF, NICE, NCCN, GIN, TRIP database en PubMed.

In het trialregister is met de zoekterm 'holmium' gezocht naar lopende klinische trials.

Bijlage 5 – Resultaten literatuuronderzoek

Publicaties	Inclusie	Exclusie
<i>(Systematische) reviews</i>		
Bozkurt MF, Salanci BV, Ugur O. Intra-Arterial Radionuclide Therapies for Liver Tumors. Semin Nucl Med 2016; 46(4): 324–39.		Geen systematische review
Prince JF, van den Bosch MAAJ, Nijssen JFW, et al. Holmium-166 radioembolisation for liver tumours. Tijdschr Nucleaire Geneeskd 2016; 38(4): 1622–6.		Geen systematische review
Bult W, Vente MAD, Zonnenberg BA, et al. Microsphere radioembolization of liver malignancies: current developments. Q J Nucl Med Mol Imaging 2009; 53(3): 325–35.		Geen systematische review
<i>(Vergelijkende) studies</i>		
Prince JF, van den Bosch MAAJ, Nijssen JFW, et al. Efficacy of radioembolization with holmium-166 microspheres in salvage patients with liver metastases: a phase 2 study. J Nucl Med 2017; aheadofprint Sept 15.	X	
Braat AJAT, Prince JF, van Rooij R, et al. Safety analysis of holmium-166 microsphere scout dose imaging during radioembolisation work-up: A cohort study. Eur Radiol 2017; aheadofprint Aug 7.		Andere uitkomstmaat: veiligheid van proefdos
Van den Hoven AF, Prince JF, Bruijnen RCG, et al. Surefire infusion system versus standard microcatheter use during holmium-166 radioembolization: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2016; 17(1): 520.		Studieprotocol

Prince JF, van Rooij R, Bol GH, et al. Safety of a Scout Dose Preceding Hepatic Radioembolization with 166Ho Microspheres. <i>J Nucl Med</i> 2015; 56(6): 817-23.		Andere uitkomstmaat: veiligheid van proefdosering
Smits MLJ, Prince JF, Pronk AA, et al. Quality of life in liver metastases patients treated with holmium-166 radioembolization. In: <i>Holmium radioembolization of liver metastases [thesis]</i> . Utrecht, 2013: 97-113.		Dezelfde patiënten en resultaten als Smits et al, <i>Lancet Oncol</i> 2012; 13(10): 1025-34.
Smits MLJ, Nijssen JFW, van den Bosch MAAJ, et al. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. <i>Lancet Oncol</i> 2012; 13(10): 1025-34.	X	
Sohn JH, Choi HJ, Lee JT, et al. Phase II study of transarterial holmium-166-chitosan complex treatment in patients with a single, large hepatocellular carcinoma. <i>Oncology</i> 2009; 76(1): 1-9.		Andere patiëntenpopulatie
Kim JK, Han KH, Lee JT, et al. Long-term clinical outcome of phase IIb clinical trial of percutaneous injection with holmium-166/chitosan complex (Milican) for the treatment of small hepatocellular carcinoma. <i>Clin Cancer Res</i> 2006; 12(2): 543-8.		Andere patiëntenpopulatie
Cho BC, Kim EH, Choi HJ, et al. A pilot study of trans-arterial injection of 166Holmium-Chitosan complex for treatment of small hepatocellular carcinoma. <i>Yonsei Med J</i> 2005; 46(6): 799-805.		Andere patiëntenpopulatie

Bijlage 6 – Kenmerken en resultaten geïnccludeerde studies

<i>Studiekenmerken</i>						
Studie	Type onderzoek	Behandeling	Aandoening	Aantal patiënten	Follow-up	Eindpunten
Smits et al, Lancet Oncology 2012	Fase 1 studie, dose-finding: prospectief, niet-vergelijkend, single centre (UMC Utrecht, Nederland)	Radioembolisatie met holmium-166 microsferen (QuiremSpheres®), beoogde stralingsdosis 20 Gy (n=6), 40 Gy (n=3), 60 Gy (n=3) en 80 Gy (n=3)	Leverdominante, niet-resectabele, chemotherapie-refractaire levermetastasen van elke origine. Analyses per primaire tumor niet gerapporteerd/mogelijk	27 gescreend, 15 geïnccludeerd, primaire tumor: oogmelanoom (n=6), colorectaal carcinoom (n=6), cholangiocarcinoom (n=2), mammacarcinoom (n=1)	12 wk	<u>Primair</u> : maximaal tolereerbare bestralingsdosis <u>Secundair</u> : o.a. complicaties (CTCAE 3.0), tumorrespons (RECIST 1.1), kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30 en QLQ-LMC21)
Prince et al, J Nucl Med 2017	Fase 2 studie: prospectief, niet-vergelijkend, single centre (UMC Utrecht, Nederland)	Radioembolisatie met holmium-166 microsferen (QuiremSpheres®), beoogde stralingsdosis 60 Gy	Leverdominante, niet-resectabele, chemotherapie-refractaire levermetastasen van elke origine. Separate analyses voor colorectaal carcinoom deels gerapporteerd	56 gescreend, 38 geïnccludeerd, primaire tumor: colorectaal carcinoom (n=23), mammacarcinoom (n=4), cholangiocarcinoom (n=4), NET (n=2), oogmelanoom (n=2), anders (n=3)	Mediaan 13.3 mnd (range 2.5-39.3 mnd)	<u>Primair</u> : tumorrespons van 2 doellessies op t=3 mnd (RECIST 1.1) <u>Secundair</u> : o.a. overall tumorrespons, tijd tot progressie op beeldvorming, overleving, complicaties (CTCAE 4.03), kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30 en QLQ-LMC21)

Studieresultaten					
Studie	Overleving	Kwaliteit van leven	Complicaties (CTCAE graad 3-5)	Progressievrrije overleving	Tumorrespons (overall)
Smits et al, Lancet Oncology 2012	1 patiënt overleed kort na afloop van de studie (t=15 wk)	<u>Patiënten met levermetastasen van elke origine:</u> Baseline: gemiddeld 75.6 (95% CI 68.4-82.8) t=6 wk: 62.5 (49.2-75.8; p=0.053) t=12 wk: 61.9 (46.8-78.0; p=0.048)	<u>Patiënten met levermetastasen van elke origine:</u> In totaal 22 graad 3-5 complicaties, 3/10 patiënten ontwikkelden ≥ 1 dose-limiting ^s complicatie	Niet gerapporteerd	<u>Patiënten met levermetastasen van elke origine:</u> Op t=12 wk: 2/15 (13%) patiënten stabiele ziekte of partiële respons [#]
Prince et al, J Nucl Med 2017	<u>Patiënten met levermetastasen van elke origine:</u> Mediaan 14.5 mnd (95% CI 8.6-22.8) <u>Patiënten met colorectale levermetastasen:</u> Mediaan 13.4 mnd (95% CI 8.2-15.7)	<u>Patiënten met levermetastasen van elke origine:</u> Baseline: mediaan 83 (IQR 67-83) t=1 wk: 42 (25-71) t=6 wk: 67 (56-83) t=12 wk: 71 (58-83) t=6 mnd: 83 (67-92)	<u>Patiënten met levermetastasen van elke origine:</u> In totaal 70 graad 3-5 complicaties, 10/38 (26%, 95% CI 25-42) patiënten ontwikkelden ≥ 1 aan de behandeling gerelateerde graad 3-5 complicatie of Serious Adverse Event	<u>Patiënten met levermetastasen van elke origine:</u> Tijd tot progressie: mediaan 3 mnd (95% CI 3-6) [†]	<u>Patiënten met colorectale levermetastasen:</u> 10/22 (45%, 95% CI 27-65) stabiele ziekte of partiële/complete respons [‡]

^s Gedefinieerd als: aan behandeling gerelateerd en met uitzondering van verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie, verhoogd lactaatdehydrogenase of lymfocytopenie; [#] Wanneer alleen de respons van levermetastasen beoordeeld werd, dan toonden 9/14 (64%, 95% CI 39-84) patiënten stabiele ziekte of partiële respons op t=12 wk. Bij 1 patiënt was geen CT op t=12 wk verricht i.v.m. terminale ziekte; [†] Eerste tijdstip van responsevaluatie is na 3 maanden, dus dit is mogelijk een overschatting van de PFS; [‡] 1/38 patiënten niet meegenomen in de analyse omdat deze patiënt geen contrast toegediend had gekregen bij de CT

scan. Nieuwe tumoren of progressie van tumoren buiten het abdomen zijn niet meegenomen. Wanneer alleen de respons van doellesies (maximaal 2 van te voren aangewezen levermetastasen) beoordeeld werd, dan was er bij 27/37 (73%, 95% CI 57-85) patiënten sprake van stabiele ziekte of partiële/complete respons; † Nieuwe tumoren of progressie van tumoren buiten de lever zijn niet meegenomen.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer, QLQ-C30 = quality of life questionnaire – common 30, QLQ LMC21 = quality of life questionnaire – Liver Metastases Colorectal 21, NET = neuro-endocriene tumor, 95% CI = 95% confidence interval, IQR = interquartile range.

Bijlage 7a – Vergelijking baseline karakteristieken van studies naar holmium-166 en yttrium-90 microsferen

	Smits (2012) <i>Holmium-166 microsferen</i>	Prince (2017) <i>Holmium-166 microsferen</i>	Bester (2012) <i>Yttrium-90 microsferen (hars)</i>	Seidensticker (2012) <i>Yttrium-90 microsferen (hars)</i>	Martin (2012) <i>Yttrium-90 microsferen (hars of glas?)</i>	Fahmueller (2012) <i>Yttrium-90 microsferen (hars)</i>	Benson (2013) <i>Yttrium-90 microsferen (glas)</i>	Schonewolf (2014) <i>Yttrium-90 microsferen (hars)</i>
Patiënten	Leverdominante, niet-resectabele, chemotherapie-refractaire levermetastasen van elke origine	Leverdominante, niet-resectabele, chemotherapie-refractaire levermetastasen van elke origine	Leverdominante, niet-resectabele, chemotherapie-refractaire levermetastasen van elke origine	Leverdominante, niet-resectabele, chemotherapie-refractaire colorectale levermetastasen	Niet-resectabele, chemotherapie-refractaire colorectale levermetastasen	Niet-resectabele, chemotherapie-refractaire colorectale levermetastasen zonder significante uitbreiding buiten de lever	Niet-resectabele levermetastasen van elke origine zonder significante uitbreiding buiten de lever en progressief na standaard-behandeling	Niet-resectabele colorectale levermetastasen met minimale uitbreiding buiten de lever en progressief na 1, 2 of 3 lijnen chemotherapie
Definitie chemo therapie-refractair	Geen nadere definitie	Niet in staat of niet bereid om (verdere) chemotherapie te ondergaan	Progressie na meerdere lijnen chemotherapie of verwachte slechte respons op chemotherapie	Progressie na alle aanbevolen chemotherapie-opties of niet bereid om verdere chemotherapie te ondergaan [†]	Progressie na standaard chemotherapie of niet in staat om chemotherapie te ondergaan	Geen andere behandel-mogelijkheden beschikbaar	N.v.t.	N.v.t. Chemotherapie ten minste 2 wk voor en 2 wk na radioembolisatie gestopt
Aantal ptn	15	38	339	29	24	49	151	30
Totaal CRC	6	23	224				61	

Mannen (%)	60%*	60%*	76%	67%	67%	56%*	60%
Leeftijd	Mediaan 55 (range 38-87)*	Mediaan 66 (range 41-84)*	Mediaan 67 (range 27-89)	Mediaan 63 (range 35-83)	Mediaan 62 (range 35-77)	Mediaan 66 (range 25-88)*	Mediaan 61 (range 33-83)
Voorgaande chemo-therapie	73% systemische therapie, 33% locoregionale therapie*	Alle CRC patiënten ≥1 lijn chemotherapie, data suggereren dat (bijna) alle patiënten ≥2 lijnen hebben gehad, targeted therapie: 61% bevacizumab, 17% panitumumab, 4% cetuximab	Meerdere lijnen chemotherapie, aantal niet nader gespecificeerd	Aantal lijnen chemotherapie: mediaan 3 (range 0-7), 50% werd met ≥3 lijnen behandeld, onbekend welke	Meerderheid behandeld met 5FU + leucovorin + oxaliplatin/irinotecan, aantal lijnen onbekend, onduidelijk of met targeted therapie behandeld is	60/61 CRC patiënten ≥1 lijn chemotherapie, data suggereren dat merendeel patiënten ≥2 lijnen heeft gehad en dat (bijna) alle patiënten met targeted therapie zijn behandeld	Meerderheid behandeld met 5FU + leucovorin + oxaliplatin/irinotecan, aantal lijnen chemotherapie: 29/30 ≥1 lijn, range 0-5, 14/30 targeted therapie met bevacizumab
Tumorload	67%*	79%*	Meerderheid: 0-25%, 87% billobair	Lobair: 33% Billobair: 67%	Niet vermeld	≤25% 65%*	Tumorvolume mediaan 313 ml (range 88-968)
25-50%	27%*	16%*				26-50% 34%*	
≥50%	7%*	5%*				>50% 1%*	
Metastasen elders	40%*	26%*	38%	54%	Niet vermeld	35%*	Niet vermeld
Performance status							
0	87%*	84%*	85%	Niet vermeld	≤1	52%*	≤2
1	13%*	13%*	15%			44%*	
2		3%*				5%*	

* Gepresenteerde getallen betreffen percentages van de gehele studiepopulatie en niet specifiek van patiënten met colorectale levermetastasen; † 31% werd alsnog met chemotherapie behandeld na radioembolisatie; § Waarvan 34.5% een tumorload van 25% heeft.

CRC = colorectaal carcinoom, BSC = best supportive care, oftewel maximaal ondersteunende behandeling

Bijlage 7b – Vergelijking uitkomstmaten – definities, meetfrequentie en resultaten

	Smits (2012) <i>Holmium-166 microsferen</i>	Prince (2017) <i>Holmium-166 microsferen</i>	Bester (2012) <i>Yttrium-90 microsferen (hars)</i>	Seidensticker (2012) <i>Yttrium-90 microsferen (hars)</i>	Martin (2012) <i>Yttrium-90 microsferen (hars of glas?)</i>	Fahmueller (2012) <i>Yttrium-90 microsferen (hars)</i>	Benson (2013) <i>Yttrium-90 microsferen (glas)</i>	Schonewolf (2014) <i>Yttrium-90 microsferen (hars)</i>
Overleving	Niet gemeten	Gemeten vanaf de dag van radioembolisatie	Gemeten vanaf de dag van radioembolisatie	Gemeten vanaf de dag van screening voor radioembolisatie	Gemeten vanaf de dag van radioembolisatie	Gemeten vanaf de dag van radioembolisatie	Gemeten vanaf de dag van radioembolisatie	Gemeten vanaf de dag van radioembolisatie
Resultaat (mediaan)	--	13.4 mnd (95% CI 8.2-15.7)	11.9 mnd (95% CI 10.1-14.9)	8.3 mnd	8.9 mnd (95% CI 4.2-16.7)	8.8 mnd (95% CI 5.1-18.1)	8.8 mnd (95% CI 6.6-11.9)	9.4 mnd (95% CI 6.4-15.2)
Complicaties	Volgens CTCAE v3.0: elke week t/m wk 12 vastgelegd#	Volgens CTCAE v4.03: op t=3, 6, 9 wk, daarna elke 3 mnd vastgelegd#	Volgens CTCAE: op t=0, 1 en 3 mnd vastgelegd, per tijdstip gerapporteerd, niet cumulatief#	v3.0: met regelmatige tussenpozen	Niet van tevoren bepaald, o.b.v. gegevens uit database	Complicaties niet gemeten	Volgens CTCAE v3.0, alleen graad 3-5: op t=2 wk (telefonisch) en 4 wk en 3, 6, 9, 12 mnd, daarna elke 6 mnd vastgelegd#	Elke 2 wk totdat acute bijwerkingen voorbij waren, resultaten niet gerapporteerd
Kwaliteit van leven	EORTC QLQ-C30 en QLQ-LMC21 op t=0, 6, 12 wk#	EORTC QLQ-C30 en QLQ-LMC21 op t=0 en 6 wk, daarna elke 3 mnd#	Niet gemeten	Niet gemeten	Niet gemeten	Niet gemeten	Niet gemeten	Niet gemeten

Tumor-respons	RECIST 1.1	RECIST 1.1, nieuwe tumoren of progressie van tumoren buiten lever niet meegenomen	Niet gemeten	RECIST (geen versie genoemd)	RECIST 1.1	RECIST 1.0	RECIST 1.0	Niet gemeten
Tijdstip meten tumorrespons	Op t=6 en 12 wk	Op t=3 mnd	Niet gemeten	Onduidelijk	Niet van tevoren bepaald, o.b.v. gegevens uit database	Op verschillende tijdstippen, mediaan 94 dgn (71-125)	Onduidelijk	Niet gemeten
Resultaat	13% stabiele ziekte of partiële respons [#]	45% (95% CI 27-65) stabiele ziekte of partiële/complete respons	--	59% stabiele ziekte of partiële/complete respons	0% partiële/complete respons	29% stabiele ziekte of partiële/complete respons	59% stabiele ziekte of partiële/complete respons	--
Progressie-vrije overleving	Niet gemeten	Tijd van start behandeling tot overlijden of ziekteprogressie in de lever of elders	Niet gemeten	Tijd van inclusie tot ziekteprogressie volgens RECIST	Tijd van start behandeling tot overlijden of ziekteprogressie volgens RECIST	Niet gemeten	Tijd van start behandeling tot overlijden of ziekteprogressie volgens RECIST	Tijd van start behandeling tot ziekteprogressie volgens RECIST
Tijdstippen meten progressie	Op t=6 en 12 wk	Elke 3 mnd	Niet gemeten	Op t=6 wk, daarna elke 3 mnd	Niet van tevoren bepaald, o.b.v. gegevens uit database	Niet gemeten	Op t=4 wk en 3, 6, 9, 12 mnd, daarna elke 6 mnd	Elke 3 mnd
Resultaat (mediaan)	--	3 mnd (95% CI 3-6) [#]	--	5.5 mnd	3.9 (95% CI 2.4-4.8)	--	2.9 (95% CI 1.3-3.1)	3.2 (95% CI 1.1-7.2)

[#] Resultaten zijn alleen voor de gehele studiepopulatie (d.w.z. niet afzonderlijk voor patiënten met colorectale levermetastasen) gerapporteerd

Bijlage 8 – Beoordeling risico op bias

Checklist: Quality Appraisal Tool for Case Series

The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews – Checklist for Case Series.
<http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>

Answer options: Yes / No / Unclear / Not applicable	Smits et al. 2012	Prince et al. 2017
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Yes	Yes
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Yes	Yes
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Yes	Yes
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Presumably Yes	Presumably Yes
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	Yes	Yes
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Yes	Yes
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Yes	Yes
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	Yes	Yes
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	N/A	N/A
10. Was statistical analysis appropriate?	Yes	Yes

Bijlage 9 – Standpunten en richtlijnen

Standpunten			
Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering; Technische Raad voor radio-isotopen ¹	Beslissing Minister van Sociale zaken en Volksgezondheid van België over vergoedbaarheid van QuiremSpheres®	QuiremSpheres® worden opgenomen op de lijst met de vergoedbare radiofarmaceutische producten. Hierbij wordt dezelfde therapeutische plaats in de praktijk als Yttrium-microsferen aangehaald, alsook de bewezen handigheid van beeldvorming en dosimetrie, en de aanname dat vergoeding van QuiremSpheres® niet tot meerkosten zal leiden. De laatste conclusie wordt getrokken op basis van de aanname dat QuiremSpheres® in de plaats zullen komen van Yttrium-microsferen en de vergoedingsbasis die van het goedkoopste Yttrium-alternatief is.	2017
AETNA ²	Liver and Other Neoplasms – Treatment Approaches	Aetna considers intra-hepatic microspheres (e.g., TheraSphere, MDS Nordion Inc.; SIR-Spheres, Sirtex Medical Inc.) medically necessary for any of the following: [...] <ul style="list-style-type: none"> • For unresectable, primary HCC; or • For unresectable liver tumors from primary colorectal cancer; or • Pre-operative use as a bridge to orthotopic liver transplantation for HCC. 	2017
ANTHEM ³	Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) of Primary or Metastatic Liver Tumors	Medically Necessary: A. <i>Palliative Treatment</i> Selective internal radiation therapy (SIRT) is considered medically necessary as palliative treatment for individuals with any of the	2016

		<p>following: [...]</p> <p>3. Specific liver-related symptoms due to tumor bulk (for example, pain) from any primary or metastatic hepatic tumor.</p> <p><i>B. Hepatocellular Carcinoma or Bridge to Liver Transplantation</i></p> <p>SIRT is considered medically necessary as a primary treatment for surgically unresectable primary hepatocellular carcinoma (HCC) or, as a bridge to liver transplantation [...]</p> <p><i>C. Hepatocellular Carcinoma in Individuals Who May Become Eligible for Liver Transplantation [...]</i></p>	
<p>Alberta Health Services⁴</p>	<p>Hepatocellular carcinoma. Clinical practice guideline</p>	<p><i>Intermediate stage hepatocellular carcinoma</i></p> <p>Recommendations: transarterial chemo-embolisation or transarterial radioembolisation</p>	<p>2015</p>
<p>Premera⁵</p>	<p>Radioembolization for Primary and Metastatic Tumors of the Liver</p>	<p>Radioembolization may be considered medically necessary in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment of primary hepatocellular carcinoma that is unresectable and limited to the liver [...] • Treatment of primary hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation • Treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with unresectable tumors • Treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumors [...] • Treatment of unresectable hepatic metastases <ul style="list-style-type: none"> – From breast, colorectal or melanoma (ocular or cutaneous) – That are progressive and unresectable in patients with liver dominant disease – That are refractory to chemotherapy or are not candidates for 	<p>2017</p>

			chemotherapy	
<i>Richtlijnen</i>				
Organisatie	Omschrijving	Aanbeveling	Datum	
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ⁶	Feedback from the Interventional Procedures team	<p>After careful consideration we do not believe that this procedure [QuiremSpheres®] falls within our remit. This is because this procedure is considered to be a minor modification (variation) of existing procedures, IPG460, IPG401, IPG459, which have already been considered by the Interventional Procedures Advisory Committee.</p> <p>NB IPG460 en IPG401 worden in de twee rijen hieronder besproken.</p>	2017	
NICE ⁷	Selective internal radiation therapy for nonresectable colorectal metastases in the liver	<p>1.1 Current evidence on the safety of selective internal radiation therapy (SIRT) for non-resectable colorectal metastases in the liver is adequate.</p> <p>1.2 The evidence on its efficacy in chemotherapy-naïve patients is inadequate in quantity. [...]</p> <p>1.3 For patients who have previously been treated with chemotherapy, there is evidence that SIRT can prolong time to progression of hepatic metastases, but more evidence is required on survival and quality of life (see section 1.7). [...]</p> <p>1.7 The Committee considered that SIRT is a potentially beneficial treatment for patients with non-resectable colorectal metastases in the liver, but that more research and data collection are required to demonstrate its efficacy. [...] For patients who have previously been treated with chemotherapy, comparative trials are needed to determine whether SIRT prolongs survival compared with best standard treatment, and to determine its effect on quality of life. There is also a need to identify which</p>	2013	

<p>NICE⁸</p>	<p>Selective internal radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma</p>	<p>subgroups of patients are likely to derive clinical benefit from SIRT. [...]</p> <p>Current evidence on the efficacy and safety of selective internal radiation therapy (SIRT) for primary hepatocellular carcinoma is adequate for use with normal arrangements for clinical governance, consent and audit. Uncertainties remain about its comparative effectiveness, and clinicians are encouraged to enter eligible patients into trials comparing the procedure against other forms of treatment.</p>	<p>2013</p>
<p>The Standards Division of the Society of Interventional Radiology (SIR)⁹</p>	<p>Radioembolization of Hepatic Malignancies: Background, Quality Improvement Guidelines, and Future Directions</p>	<p>Radioembolization has an accepted role in the treatment of HCC in several scenarios, and is endorsed by national guidelines for hepatobiliary malignancies. This includes “bridging” patients to liver transplantation by delaying disease progression, down staging disease to meet transplantation criteria, controlling disease while simultaneously inducing hypertrophy of the future liver remnant before surgical resection, and treating patients with macrovascular invasion, and as primary/definitive therapy in patients with tumors located within a single liver segment.</p> <p>Radioembolization has been shown to be safe and effective in patients with liver metastases from primary cancers such as colorectal carcinoma and neuroendocrine tumors. For colorectal cancer metastases, the metastases should be considered unresectable and not amenable to ablation. However, the timing of radioembolization with regard to a patient’s chemotherapy regimen remains controversial. Most centers do not perform radioembolization as first-line therapy, but rather in a salvage setting.</p>	<p>2017</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin</p>	<p>DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren</p>	<p>Die prinzipielle Intention der SIRT (selektive intraarterielle Radiotherapie) besteht in der</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lokalen intrahepatischen Tumorkontrolle mit dem Ziel einer 	<p>2014</p>

(DGN) ¹⁰		<p>Symptomkontrolle und Verlängerung der Überlebenszeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Downstaging von Lebertumoren zur Ermöglichung einer Resektion oder beim hepatozellulären Karzinom einer Lebertransplantation - Bridging beim hepatozellulären Karzinom bis zum erhofften Zeitpunkt einer Lebertransplantation - Induktion der Hypertrophie im kontralateralen Leberlappen zur Vorbereitung einer Resektion - Radio-Segmentektomie bei isoliertem Tumorbefall (Segment oder Leberlappen) 	2014
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs und Stoffwechsellkrankheiten (DGVS) ¹¹	S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom	Eine Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) zur Behandlung von disseminierten Lebermetastasen bei KRK (Kolorektales Karzinom) sollte nur bei Patienten, für die keine andere Therapieoption infrage kommt, und dann nur innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden.	2014
DGVS ¹²	S3-Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom	Der Stellenwert der SIRT kann derzeit aufgrund fehlender Daten adäquater Vergleichsstudien nicht eingeschätzt werden. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob Subgruppen wie Patienten mit diffussem oder infiltrativ-hypovaskulärem HCC und Patienten mit Infiltration des Hauptstammes oder der Hauptäste der Vena portae von der SIRT profitieren.	2013
Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Standards of Practice	Standards of practice in transarterial radioembolization	Radioembolisation (RE) is a powerful way to achieve local tumor response and improve survival in advanced stages of primary and secondary liver malignancies. In metastatic disease, it has demonstrated its potential in salvage situations, and initial data in neoadjuvant settings are encouraging. Its future use in earlier stages of disease is the subject of ongoing clinical trials. In HCC, RE is particularly useful in patients with nonresectable /	2013

Guidelines ¹³		nonablatable HCC, either as an alternative to TACE, or in patients who are not suitable for TACE or whose disease has failed to respond to TACE. With careful patient selection and meticulous pretreatment assessment, this modality has an excellent safety profile.
--------------------------	--	--

Bronnen (geraadpleegd in September 2017):

- 1 http://www.inami.fgov.be/nl/themes/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/radiopharma/Paginas/default.aspx#Voor_welke_radiofarmaceutische_producten_is_er_een_terugbetaling_en_bijlage_11
- 2 http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0268.html
- 3 https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050549.htm
- 4 <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf>
- 5 <https://www.premiera.com/medicalpolicies/8.01.521.pdf>
- 6 Bijlage 12
- 7 <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg401>
- 8 <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg460>
- 9 J Vasc Interv Radiol 2017; 28(1): 1-15
- 10 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-048l_S1_SIRT_maligner_Lebertumoren_2014-2.pdf
- 11 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0070l_S3_KRK_2014-08-verlaengert.pdf
- 12 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0530l_S3_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf
- 13 Cardiovasc Intervent Radiol 2013; 36(3): 613-22