



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor
Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Interne Geneeskunde
Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. M. Biegstraaten

2018017339

Datum 5 april 2018
Betreft Standpunt holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele
levertumoren

Onze referentie

2018017339

Geachte heer Bruins,

Bij deze brief treft u ter informatie ons standpunt aan over holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren.

Op basis van de beschikbare gegevens uit wetenschappelijk onderzoek concluderen wij dat holmium-166 radioembolisatie beschouwd kan worden als effectieve behandeling van *leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting*. Holmium-166 radioembolisatie voldoet derhalve bij deze indicatie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en behoort daarmee tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Verder concluderen wij dat er onvoldoende onderbouwing uit onderzoek is om te kunnen concluderen dat holmium-166 radioembolisatie een effectieve behandeling is bij *inoperabel hepatocellulair carcinoom in de salvage setting*. Bij deze indicatie voldoet de interventie daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en behoort de interventie niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Voor verdere toelichting verwijzen wij u naar het bijgevoegde standpunt.

Hoogachtend,


Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

**Holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele
levertumoren**

Datum 5 april 2018
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2017042666
Zaaknummer	2017030461
Contactpersoon	
Marieke Biegstraaten	020-7978480
Afdeling Team	Zorg Interne geneeskunde
Uitgebracht aan	VWS

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Aanleiding 7
- 1.2 Centrale vraag 7

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland? 9

- 2.1 De procedure in vogelvlucht 9
 - 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg 9
 - 2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk' 9
 - 2.1.3 Beoordelingsstappen 10
 - 2.1.4 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces? 10

3 De te beoordelen interventie en indicatie 11

- 3.1 Achtergronden 11
 - 3.1.1 Aandoening en indicatiegebied 11
 - 3.1.2 Prevalentie en incidentie 11
 - 3.1.3 Oorzaak en risicofactoren 11
 - 3.1.4 Overleving 12
 - 3.1.5 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling 13
 - 3.1.6 Beschrijving te beoordelen interventie 16
 - 3.1.6.1 *Werking, toediening en complicaties van radioembolisatie* 16
 - 3.1.6.2 *Yttrium-90 microsferen* 17
 - 3.1.6.3 *Holmium-166 microsferen* 17
 - 3.1.6.4 *Holmium-166 versus yttrium-90 microsferen* 18
 - 3.1.6.5 *Technische variant* 19
 - 3.1.7 Eerdere beoordelingen 19
 - 3.1.8 Claim 20
 - 3.1.9 Positionering interventie 20
 - 3.2 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen 20

4 Methode systematisch literatuuronderzoek 21

- 4.1 Opstellen PICOT en onderzoeksprofiel 21
 - 4.1.1 Scoping 21
 - 4.1.2 PICOT 22
 - 4.1.3 Toelichting op de equivalentie grenzen 23
 - 4.1.4 Passend onderzoeksprofiel 23
 - 4.1.5 Zoeken en selecteren van de evidence 24
- 4.2 Samenvatten van de evidence 24
- 4.3 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence 24

5 Resultaten zoekactie 27

- 5.1 Resultaten systematisch literatuuronderzoek 27
- 5.2 Kenmerken en resultaten geïncludeerde studies 27
- 5.3 Effecten holmium-166 versus yttrium-90 radioembolisatie en kwaliteit van het bewijs 29
- 5.4 Standpunten en richtlijnen van andere organisaties 39
- 5.5 Lopende klinische studies 39

6	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk' 41
6.1	Bespreking relevante aspecten 41
6.1.1	Claim 41
6.1.2	Werkingsmechanisme 41
6.1.3	Effecten 41
6.1.4	Overige overwegingen 42
6.1.5	Afweging relevante aspecten 42
6.2	Conclusie 43

7	Beoordelingsproces en standpunt 45
7.1	Raadpleging partijen 45
7.1.1	Consultatie concept standpunt 45
7.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) 53
7.3	Standpunt Zorginstituut Nederland 53

8	Consequenties voor de praktijk 55
8.1	Zorgactiviteiten en aanspraakcodes 55
8.2	Zorgverzekeraars 55
8.3	Zorgaanbieders 55
8.4	Financiële paragraaf 56
8.5	Ingangsdatum standpunt 56

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving 57

Bijlage 2 – Beelvorming en dosimetrie 59

Bijlage 3 – Expert opinie radiobiologische effecten van kortere halfwaardetijd 61

Bijlage 4 – Zoekstrategie 63

Bijlage 5 – Resultaten literatuuronderzoek 65

Bijlage 6 – Kenmerken en resultaten geïncludeerde studies 67

Bijlage 7a – Vergelijking baseline karakteristieken van studies naar holmium-166 en yttrium-90 microsferen 71

Bijlage 7b – Vergelijking uitkomstmaten – definities, meetfrequentie en resultaten 73

Bijlage 8 – Beoordeling risico op bias 75

Bijlage 9 – Standpunten en richtlijnen 77

Bijlage 10 – Reacties van partijen op concept standpunt 83

Bijlage 11 – Brief minister België 107

Bijlage 12 – E-mails NICE 115

Samenvatting

Per jaar krijgen meer dan 600 patiënten de diagnose hepatocellulair carcinoom (HCC) en wordt bij circa 13.000 patiënten een colorectaal carcinoom vastgesteld. Van deze laatste groep patiënten ontwikkelt ruim de helft levermetastasen tijdens het ziektebeloop. Indien chirurgische behandeling van het HCC of de levermetastasen niet mogelijk is, komt de patiënt in aanmerking voor systemische therapie of lokale niet-chirurgische behandelingen.

Holmium-166 radioembolisatie is een lokale niet-chirurgische behandeling, waarbij met holmium-166 beladen microsferen in de arteriële vaatvoorziening van de lever worden gebracht. Na toediening lopen de microsferen vast in de bloedvaten rondom de tumor waar ze de bloedvoorziening van de tumor afsluiten en de omliggende cellen bestralen wat leidt tot vernietiging van het tumorweefsel.

In het verleden heeft het Zorginstituut een positief standpunt uitgebracht over radioembolisatie met yttrium-90 microsferen bij de indicaties inoperabel HCC en niet-resectabele colorectale levermetastasen, beide in de salvage setting. Op basis van de vele overeenkomsten tussen de microsferen beschouwt het Zorginstituut holmium-166 microsferen als technische variant van yttrium-90 microsferen. Het grootste verschil ligt in het feit dat er verschillende radioactieve isotopen gebruikt worden, waarbij met name het verschil in halfwaardetijd en daarmee de snelheid van energieafgifte van belang is. Omdat niet geheel duidelijk is wat de biologische effecten van een snellere energieafgifte zijn, heeft het Zorginstituut beoordeeld of het gebruik van het isotoop holmium-166 in plaats van yttrium-90 gevolgen heeft voor de effectiviteit bij niet-resectabel HCC (salvage setting) en leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen (salvage setting). Daartoe zijn de resultaten van de studies naar holmium-166 en yttrium-90 radioembolisatie (indirect) met elkaar vergeleken. Er zijn geen publicaties over de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie bij niet-resectabel HCC (salvage setting). Er zijn wel studies gepubliceerd over de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie bij leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting. De beoordeling wijst op een gelijkwaardig effect van holmium-166 en yttrium-90 microsferen voor deze indicatie op de cruciale uitkomstmaten overleving en graad 3-5 klinische complicaties. Graad 3-5 laboratoriumafwijkingen komen mogelijk vaker voor na holmium-166 radioembolisatie.

Het Zorginstituut concludeert op basis van de indirecte vergelijking, gevoegd bij de beargumenteerde constatering dat holmium-166 als technische variant van yttrium-90 radioembolisatie kan worden gezien, dat holmium-166 radioembolisatie bij leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De afspraken die door de beroepsgroepen en de patiëntenvereniging zijn gemaakt over gepast gebruik van yttrium-90 radioembolisatie zijn mutatis mutandis ook van toepassing op holmium-166 radioembolisatie. Het Zorginstituut gaat ervanuit dat holmium-166 radioembolisatie op een juiste wijze in het waarborgendocument verwerkt wordt. Omdat er geen studies gepubliceerd zijn over de effectiviteit van holmium-166 microsferen bij niet-resectabel HCC (salvage setting), is er geen vergelijking mogelijk en daarmee voldoet de behandeling bij deze indicatie niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Op 29 september 2011 heeft het Zorginstituut een rapport uitgebracht over radioembolisatie van levermaligniteiten. Hierin werd geconcludeerd dat radioembolisatie met yttrium-90 microsferen alleen bij de indicatie inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC) in de salvage setting voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.¹ Op basis van nieuwe literatuur en met enkele waarborgen voor gepast gebruik wordt in het rapport van 18 februari 2016 de indicatie niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting hieraan toegevoegd.² In de tussentijd is er een ander type microsfeer (holmium-166 microsferen) ontwikkeld voor dezelfde indicaties.

Het Zorginstituut is gevraagd om duidelijkheid te geven over de vergoedingsstatus van radioembolisatie van inoperabele levertumoren met holmium-166 microsferen (QuiremSpheres®). De claim van de fabrikant is dat radioembolisatie met holmium-166 microsferen ten minste even effectief is als radioembolisatie met yttrium-90 microsferen voor deze indicaties. 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 radioembolisatie met yttrium-90 microsferen. Holmium-166 microsferen kunnen daarom mogelijk als technische variant van yttrium-90 microsferen beschouwd worden. Volgens het Zorginstituut 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. Echter, als de wijziging waarvan sprake is (mogelijk) consequenties heeft voor de effectiviteit, de veiligheid of de algemene toepasbaarheid van de interventie, dan is er aanleiding de gewijzigde interventie te beoordelen. Omdat er bij holmium-166 radioembolisatie gebruik wordt gemaakt van een ander isotoop en het niet op voorhand duidelijk is of dit consequenties heeft voor de effectiviteit, is er aanleiding om te beoordelen of de effectiviteit van holmium-166 microsferen vergelijkbaar is met die van yttrium-90 microsferen.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of de effectiviteit van radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij de indicaties niet-resectabel HCC in de salvage setting en leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting ten minste vergelijkbaar is met die van yttrium-90 microsferen. Een interventie valt in beginsel voor een bepaalde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet als er sprake is van gelijke effectiviteit of meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Als holmium-166 radioembolisatie even effectief is als yttrium-90 radioembolisatie, dan valt de interventie bij de genoemde indicaties derhalve onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

¹ Zorginstituut Nederland. Innovatieve DBC beoordeling van radioembolisatie bij levermaligniteiten. Diemen, 29 september 2011. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

² Zorginstituut Nederland. Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen. Diemen, 18 februari 2016. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de te beoordelen interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.³

Toetsing aan 'het plegen te bieden-criterium' speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering genoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit).

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (geactualiseerde versie 2015).⁴

³ Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

⁴ Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

2.1.3 *Beoordelingsstappen*

De beoordeling is gebaseerd op de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en kent de volgende stappen:

- Formuleren van de relevante vergelijking door het opstellen van een PICOT;
- Het bepalen van het passend onderzoeksprofiel hetgeen een inschatting betreft van het soort onderzoek dat – gegeven de interventie en de indicatie(s) – praktisch gezien wenselijk en haalbaar is;
- Zoeken en selecteren van de evidence;
- Samenvatten van de beschikbare gegevens uit literatuuronderzoek (de evidence) en beoordelen van de kwaliteit van de evidence;
- Vaststellen eindbeoordeling.

2.1.4 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.⁵

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

⁵ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

3 De te beoordelen interventie en indicatie

3.1 Achtergronden

3.1.1 *Aandoening en indicatiegebied*

Levermaligniteiten kunnen worden onderverdeeld in primaire levermaligniteiten, zoals het hepatocellulair carcinoom (HCC) en intrahepatisch cholangiocarcinoom, en metastasen van andere primaire maligniteiten, waaronder colorectaal carcinoom, melanoom en neuro-endocriene tumoren. In dit standpunt wordt alleen ingegaan op de indicaties niet-resectabel HCC in de salvage setting en leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting.⁶ Dit heeft te maken met het feit dat radioembolisatie met yttrium-90 microsferen voor deze indicaties positief beoordeeld is en ingezet wordt, en de indicaties voor holmium-166 microsferen identiek zijn aan de indicaties voor yttrium-90 microsferen.

3.1.2 *Prevalentie en incidentie*

Hepatocellulair carcinoom

In meer dan 90% van de patiënten met primaire leverkanker is er sprake van HCC. Het aantal patiënten in Nederland met HCC is de afgelopen jaren sterk toegenomen. In 2000 kregen 221 mensen deze diagnose, in 2016 waren dit er meer dan 600.⁷ Er komen ongeveer 350 patiënten per jaar in aanmerking voor radioembolisatie.⁸

Colorectale levermetastasen

In Nederland wordt het colorectaal carcinoom per jaar bij circa 13.000 nieuwe patiënten vastgesteld. Naar verwachting zal het aantal patiënten bij wie deze diagnose gesteld wordt in 2020 gestegen zijn tot ongeveer 17.000, als gevolg van een licht stijgende incidentie (met name bij mannen), de bevolkingsgroei en de vergrijzing.⁹ Ten tijde van de diagnose heeft ongeveer 25% van de patiënten al levermetastasen, en 25 tot 35% van de patiënten ontwikkelt levermetastasen tijdens het ziektebeloop.¹⁰ Van deze patiënten worden er naar verwachting 185 per jaar behandeld met radioembolisatie.

3.1.3 *Oorzaak en risicofactoren*

Hepatocellulair carcinoom

De incidentie van HCC is drie maal hoger bij mannen dan bij vrouwen.¹¹ De meeste patiënten zijn tussen de 60 en 80 jaar. HCC ontstaat meestal in een cirrotische lever als gevolg van alcoholisme, hepatitis B/C infectie of een andere chronische leveraandoening.

⁶ Salvage setting bij HCC betekent iets anders dan salvage setting in het kader van niet-resectabele colorectale levermetastasen. Salvage setting bij HCC is de situatie waarin een in opzet curatieve behandeling (d.w.z. resectie, transplantatie of radiofrequentie ablatie) niet meer mogelijk is. Met spreekt van salvage setting bij colorectale levermetastasen als een in opzet curatieve behandeling niet meer mogelijk is, maar pas *nadat* chemotherapie geprobeerd is en dit onvoldoende effect heeft gehad of slecht verdragen wordt.

⁷ www.cijfersoverkanker.nl

⁸ Overgenomen uit het rapport 'Innovatieve DBC beoordeling van radioembolisatie bij levermaligniteiten'. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl. Het in dit rapport genoemde aantal werd destijds gebaseerd op een schatting van het UMC Utrecht.

⁹ IKNL Richtlijn Colorectaalcarcinoom 3.0, 2014

¹⁰ IKNL Richtlijn Colorectale metastasen, 2006

¹¹ IKNL Richtlijn Hepatocellulair carcinoom 1.0, 2013

Colorectale levermetastasen

Het colorectaal carcinoom komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en 90% van de patiënten is 55 jaar of ouder.¹² Er is een aantal factoren bekend die het risico op colorectaal carcinoom verhogen, zoals inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), erfelijke aanleg en verschillende leef- en eetgewoonten (bijvoorbeeld roken, alcohol en overgewicht).

3.1.4 Overleving

Hepato cellulair carcinoom

De overleving van HCC is afhankelijk van het ziektestadium ten tijde van diagnose. Een veel gebruikt systeem om het stadium van HCC te bepalen is dat van de Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC):

- Stadium 0: zeer vroeg stadium HCC en Child-Pugh A levercirrose
- Stadium A: vroeg stadium HCC en Child-Pugh A levercirrose
- Stadium B: intermediair stadium HCC en Child-Pugh A of B levercirrose
- Stadium C: gevorderd stadium HCC en Child-Pugh A of B levercirrose
- Stadium D: eindstadium HCC en Child-Pugh C levercirrose

waarbij Child-Pugh A levercirrose de minst ernstige vorm van levercirrose is, Child-Pugh B een gemiddelde mate van levercirrose is en Child-Pugh C de meest ernstige vorm is.

De mediane overleving zonder behandeling op basis van BCLC stadiëring is 15 maanden voor stadium B, 6 maanden voor stadium C en <3 maanden voor stadium D HCC.¹³ De overleving van patiënten met HCC is in de loop van de tijd iets toegenomen.¹⁴

Colorectale levermetastasen

De prognose van levermetastasen wordt voornamelijk bepaald door de primaire tumor en de mate waarin er sprake is van metastasen buiten de lever. Chirurgische behandeling van levermetastasen van een colorectaal carcinoom leidt tot een mediane overleving van 55 maanden.¹⁵ Patiënten met colorectale levermetastasen die niet in aanmerking komen voor chirurgie worden over het algemeen behandeld met chemotherapie (zie ook paragraaf 3.1.5). Zonder chemotherapie was de mediane overleving 5 maanden, terwijl met het huidige chemotherapie regime de mediane overleving is gestegen tot >2 jaar.¹⁶

¹² IKNL Richtlijn Colorectaalcarcinoom 3.0, 2014

¹³ Eskens FA, van Erpecum KJ, de Jong KP, et al. Hepatocellular carcinoma: Dutch guideline for surveillance, diagnosis and therapy. *Neth J Med* 2014; 72(6): 299-304.

¹⁴ www.cijfersoverkanker.nl

¹⁵ 't Lam-Boer J, Al Ali C, Verhoeven RH, et al. Large variation in the utilization of liver resections in stage IV colorectal cancer patients with metastases confined to the liver. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(9): 1217-25.

¹⁶ Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, et al. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14(1): 1-10.

3.1.5 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Hepatocellulair carcinoom

Chirurgische behandeling en levertransplantatie

De keuze van de uit te voeren behandeling hangt af van het ziektestadium. Patiënten met stadium 0 of A HCC kunnen in aanmerking komen voor een in opzet curatieve behandeling in de vorm van een partiële leverresectie, levertransplantatie of radiofrequentie ablatie (behandeling waarbij de tumorcellen worden vernietigd door verhitting met behulp van radiogolven) (zie figuur 1). In het algemeen geldt dat bij patiënten met 1 tumor (<5 cm) en maximaal Child Pugh A levercirrose zonder portale hypertensie een resectie met lage morbiditeit en mortaliteit kan worden uitgevoerd.¹⁷ Transplantatie kan overwogen worden bij een beperkt HCC: één tumor met een doorsnede <5 cm (waarbij resectie niet mogelijk is), of maximaal 3 tumoren met alle een diameter <3 cm zonder vaatinvase en zonder aanwijzing voor disseminatie buiten de lever.¹⁸ De 5-jaarsoverleving in getransplanteerde patiënten is ongeveer 70%. In sommige gevallen wordt de tumor eerst verkleind door middel van lokale ablatie zodat de patiënt in tweede instantie alsnog kan worden getransplanteerd, maar hierover staan in de richtlijn nog geen algemene aanbevelingen genoemd.

Lokale niet-chirurgische behandelingen

Voor patiënten met een vroeg stadium HCC die niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie of transplantatie, is behandeling met radiofrequentie ablatie de eerste keus. Als er sprake is van een intermediair stadium (stadium B) dan wordt behandeling met transarteriële chemo-embolisatie (een techniek waarbij de bloedtoevoer naar de tumor afgesloten wordt en direct lokaal chemotherapie toegediend wordt) geadviseerd, eventueel gevolgd door radiofrequentie ablatie. Als alternatieve behandeling voor patiënten met stadium B HCC en Child Pugh A-B levercirrose kan radioembolisatie met yttrium-90 microsferen overwogen worden. Deze behandeling dient bij voorkeur uitgevoerd te worden in een onderzoeksetting. Stereotactische radiotherapie (uitwendige bestraling) in studieverband kan ook een optie zijn.¹⁹

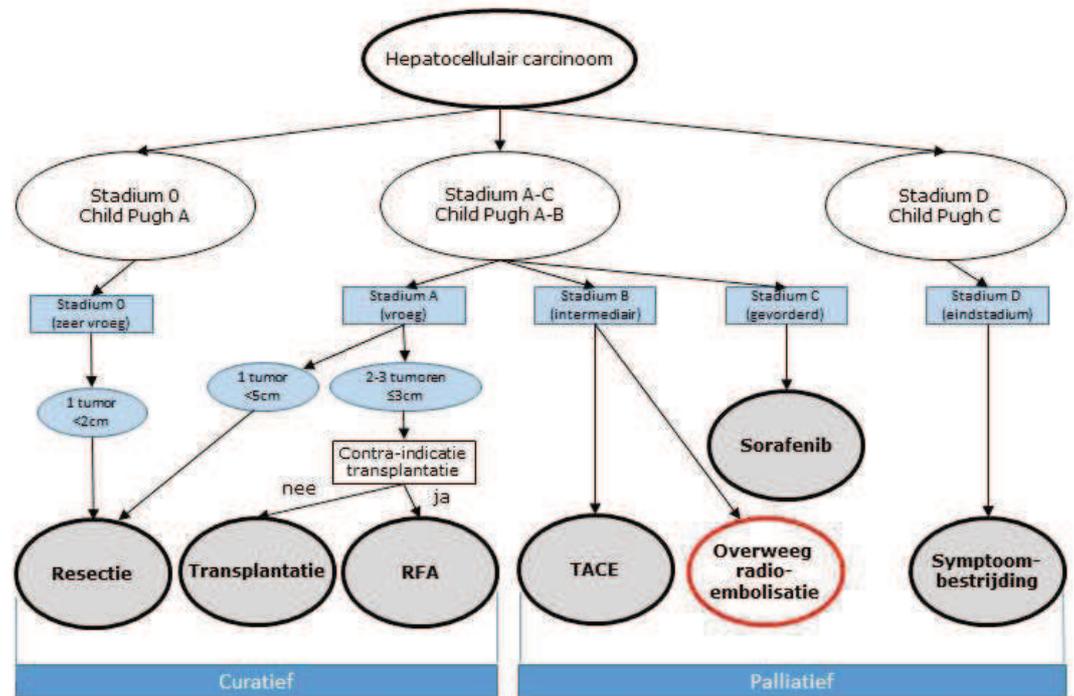
Systemische therapie

Voor patiënten met stadium B HCC en Child Pugh A levercirrose die progressief zijn na eerdere lokale behandeling en voor wie aanvullende lokale behandeling niet meer mogelijk is, is sorafenib de standaard als systemische behandeling wordt overwogen. Dit geldt ook voor patiënten met een gevorderd stadium HCC (stadium C) en Child Pugh A cirrose.

¹⁷ IKNL Richtlijn Hepatocellulair carcinoom 1.0, 2013

¹⁸ Richtlijn indicatiestelling en selectie voor levertransplantatie, 2011

¹⁹ IKNL Richtlijn Hepatocellulair carcinoom 1.0, 2013



Figuur 1. Behandeling van hepatocellulair carcinoom (gebaseerd op: IKNL Richtlijn Hepatocellulair carcinoom 1.0, 2013). RFA = radiofrequentie ablatie, TACE = transarteriële chemo-embolisatie

Colorectale levermetastasen

Chirurgische behandeling

Momenteel is een in opzet curatieve resectie de behandeling van eerste keuze bij patiënten met colorectale levermetastasen (zie figuur 2). Patiënten komen in aanmerking voor een primaire resectie als de kans op postoperatief leverfalen gering is. Deze kans hangt af van de geschatte functie van de lever, het volume van de toekomstige restlever (minimaal 20%), de aan- of afwezigheid van steatose of fibrose en de algemene conditie van de patiënt.²⁰ Het aantal metastasen, de grootte van de metastasen en de aanwezigheid van extrahepatische metastasen zijn geen absolute contra-indicaties voor een partiële leverresectie. In sommige gevallen moeten de metastasen eerst verkleind worden door middel van lokale of systemische therapie en/of de toekomstige restlever vergroot worden door middel van vena portae embolisatie, voordat overgegaan kan worden tot operatie. Dit wordt een secundaire resectie genoemd. De ontwikkeling van lokale therapieën voor de lever en de verbetering van de effectiviteit van systemische therapie hebben erin geresulteerd dat het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor primaire of secundaire resectie is gestegen tot 20–30%. Resectie van colorectale levermetastasen leidt in geselecteerde patiëntengroepen tot een 5-jaarsoverleving van 25 tot 60%.

Systemische therapie

Indien een curatieve resectie niet mogelijk is, kan voor chemotherapie, een lokale

²⁰ IKNL Richtlijn Colorectaalcarcinoom 3.0, 2014

niet-chirurgische behandeling of een combinatie van behandelingen gekozen worden (zie figuur 2). Wat betreft chemotherapie zijn de fluoropyrimidines (5FU, capecitabine), oxaliplatin en irinotecan bewezen effectieve geneesmiddelen. Chemotherapie wordt gecombineerd met targeted therapie, ofwel doelgerichte therapie. Dit is een behandeling waarbij geprobeerd wordt om kankercellen doelgericht te remmen in hun groei doordat ze de werking tegengaan van specifieke moleculen die de kankercellen nodig hebben voor hun groei en overleving. Targeted geneesmiddelen zijn bevacizumab en aflibercept (antilichamen tegen de vasculaire endotheliale groeifactor, VEGF), cetuximab en panitumumab (antilichamen tegen de epidermale groeifactor receptor, EGFR) en regorafenib (een tyrosine multikinase remmer). Patiënten die niet voor primaire maar mogelijk wel voor secundaire resectie in aanmerking komen worden behandeld met ten minste twee soorten chemotherapie (fluoropyrimidine + oxaliplatin en/of irinotecan) in combinatie met targeted therapie. Voor patiënten met permanent niet-resectabele metastasen in goede algemene conditie die voor meerdere lijnen van behandeling in aanmerking lijken te komen bestaat de eerste behandeling uit fluoropyrimidine monotherapie in combinatie met bevacizumab. Als lokale palliatie van symptomatische metastasen wordt nagestreefd, of als de patiënt in een matige conditie is, wordt gestart met combinatiechemotherapie plus targeted therapie.²¹

Lokale niet-chirurgische behandelingen

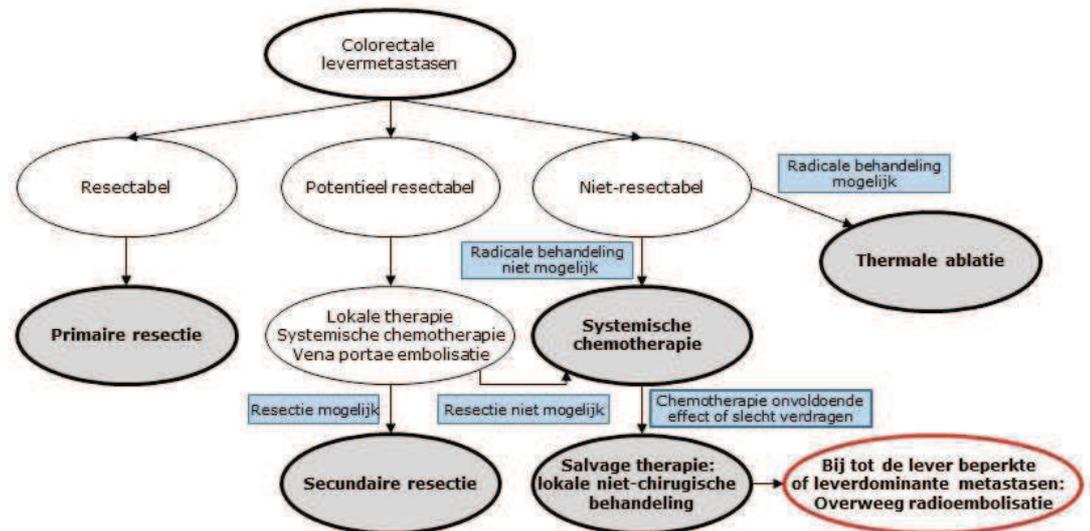
Er zijn verschillende lokale niet-chirurgische behandelingen beschikbaar. Recent heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat thermale ablatie (radiofrequentie ablatie/microwave ablatie) beschouwd kan worden als een effectieve behandeling van niet-resectabele colorectale levermetastasen indien een in opzet radicale ingreep mogelijk is maar chirurgische resectie niet kan plaatsvinden in verband met comorbiditeit, een technisch moeilijke ligging van de levermetastase of bij status na meerdere buikoperaties. Deze techniek kan in geselecteerde patiënten ook toegepast worden om secundaire resectie mogelijk te maken.²² Volgens de Richtlijn Colorectaalcarcinoom (versie 3.0, 2014) kan stereotactische radiotherapie overwogen worden bij patiënten met niet-operabele colorectale levermetastasen waarvan de ligging ongunstig is voor radiofrequentie ablatie.²³ Radioembolisatie met yttrium-90 microsferen wordt voorsnog alleen uitgevoerd in patiënten met tot de lever beperkte of lever-dominante metastasen als chemotherapie onvoldoende effect heeft gehad of slecht verdragen wordt (d.w.z. in de salvage setting). De rol van radioembolisatie buiten de salvage setting wordt nog onderzocht. De richtlijn geeft aan dat behandeling uitgevoerd dient te worden in centra met expertise en bij voorkeur in studieverband.²⁴ De beroepsgroepen hebben ten tijde van de consultatiefase van het rapport 'Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen' dd 18 februari 2016 verklaard dat de aanbeveling op deze wijze is opgesteld om verder onderzoek te stimuleren en niet om radioembolisatie uitsluitend in studieverband te verrichten. De plaats van andere lokale behandelingen zoals geïsoleerde leverperfusie en transarteriële chemo-embolisatie in vergelijking met bovengenoemde lokale behandeltechnieken of systemische behandeling moet nog verder onderzocht worden in gerandomiseerde studies en dienen volgens de Richtlijn Colorectaalcarcinoom (versie 3.0, 2014) daarom alleen in studieverband te worden aangeboden.

²¹ IKNL Richtlijn Colorectaalcarcinoom 3.0, 2014

²² Zorginstituut Nederland. Thermale ablatie bij colorectale levermetastasen. Diemen, 26 september 2017. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

²³ Het Zorginstituut heeft stereotactische radiotherapie voor de indicatie colorectale levermetastasen (nog) niet beoordeeld.

²⁴ IKNL Richtlijn Colorectaalcarcinoom 3.0, 2014



Figuur 2. Behandeling van colorectale levermetastasen

3.1.6 Beschrijving te beoordelen interventie

In dit standpunt gaat het om radioembolisatie met holmium-166 microsferen. Hieronder volgt een korte omschrijving van de werking, toediening en bijwerkingen van radioembolisatie in het algemeen. In de daaropvolgende paragrafen wordt specifiek ingegaan op holmium-166 microsferen en een vergelijking gemaakt met de reeds toegepaste yttrium-90 microsferen.

3.1.6.1 Werking, toediening en complicaties van radioembolisatie

Radioembolisatie, ook wel selectieve inwendige radiotherapie (SIRT) genoemd, is een vorm van bestraling waarbij een groot aantal kleine radioactieve bolletjes (microsferen) via een lieskatheter in de arteriële vaatvoorziening (a. hepatica) van de tumor wordt gebracht. De microsferen lopen vast in de bloedvaten rondom de tumor en hebben twee celdodende effecten: ze sluiten de bloedvoorziening van de tumor af (embolisatie) en bestralen de omliggende cellen. Het te verwachten gunstige effect op de overleving is hieraan gerelateerd. De radioactiviteit vervalt in de loop van de tijd. Hoe lang dit duurt hangt af van het type radioactieve stof dat gebruikt wordt. De niet-radioactieve bolletjes kunnen zonder problemen in de lever blijven zitten. De behandeling kan eventueel herhaald worden.

Bij radioembolisatie wordt gebruik gemaakt van de unieke bloedvoorziening van de lever: gezond leverweefsel wordt voornamelijk door de vena portae van bloed voorzien, terwijl levertumoren voor hun bloedvoorziening van de a. hepatica afhankelijk zijn. Door microsferen toe te dienen in de a. hepatica kunnen de tumoren selectief behandeld worden met hoge doses zonder het gezonde weefsel overmatig te schaden.

Voorafgaand aan de behandeling wordt een angiografie verricht. Tijdens deze procedure worden de bloedvaten naar en rondom de lever afgebeeld. Aftakkingen van de a. hepatica die niet naar de lever gaan worden opgeheven door middel van coiling waarmee wordt voorkomen dat er radioactieve microsferen buiten de lever

terecht komen. De angiografie wordt gevolgd door een proefbehandeling met een gelabeld eiwit: technetium-99m albumine macro-aggregaten (^{99m}Tc-MAA). Hiermee wordt de behandeling als het ware gesimuleerd. Op deze manier kan de hoeveelheid hepatopulmonale shunting (abnormale bloedstroom van de lever naar de longen door een verbinding tussen de a. hepatica en het longvaatbed, een fenomeen dat kan voorkomen bij leverziekten) worden berekend en kan er worden nagegaan of er inderdaad geen depositie in organen buiten de lever plaatsvindt. Bij een te hoge hepatopulmonale shunting wordt de toe te dienen hoeveelheid radioactiviteit verminderd, of wordt afgezien van behandeling.

De meest voorkomende bijwerking van radioembolisatie is het post embolisatie syndroom, dat meestal mild verloopt en gepaard gaat met buikpijn, misselijkheid, braken, koorts en vermoeidheid. Andere complicaties die minder frequent voorkomen maar wel ernstiger kunnen verlopen zijn radiatie geïnduceerde leverziekte (RILD), galwegcomplicaties, portale hypertensie als gevolg van levercirrose, radiatie geïnduceerde pneumonitis en gastro-intestinale ulceratie.

3.1.6.2 *Yttrium-90 microsferen*

Op dit moment wordt radioembolisatie uitgevoerd met yttrium-90 hars microsferen (SIR-Spheres®) of met yttrium-90 glas microsferen (TheraSphere®). De keuze voor hars of glas microsferen is grotendeels afhankelijk van de voorkeur van de behandelend arts. Literatuur over hars microsferen betreft voornamelijk de behandeling van colorectale levermetastasen, terwijl glas microsferen voornamelijk onderzocht zijn in patiënten met HCC. In 2012 gaf 68% van de Europese centra aan uitsluitend hars microsferen te gebruiken, tegenover 25% van de centra waar zowel hars als glas microsferen werden gebruikt.²⁵

3.1.6.3 *Holmium-166 microsferen*

Yttrium-90 microsferen kunnen slechts in beperkte mate in beeld gebracht worden, waardoor de verspreiding van de microsferen in het lichaam niet optimaal gevisualiseerd kan worden. Als alternatief voor de yttrium-90 microsferen zijn daarom holmium-166 microsferen ontwikkeld, die met meerdere methoden in beeld gebracht kunnen worden. Met een specifieke techniek wordt niet-radioactief holmium-165 en acetylacetonate complex (HoAcAc) geïncorporeerd in een poly(L-lactic acid) matrix waarmee microsferen gevormd worden. Vervolgens wordt een vaste hoeveelheid microsferen (600 mg) radioactief gemaakt tot holmium-166 microsferen waarbij de totale dosis radioactiviteit afhangt van de levermassa. Holmium-166 is een radioactief isotoop dat instabiel is en vervalft naar erbium-166. Tijdens dit verval komt er β - en γ -straling vrij. De β -straling vernietigt de kankercellen. γ -Straling heeft een veel langere dracht dan β -straling en wordt in aanzienlijk mindere mate door het lichaam geabsorbeerd, en kan daarom buiten het lichaam worden waargenomen. Daarnaast is holmium een paramagnetisch element. Deze eigenschappen zorgen ervoor dat met Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) en Magnetic Resonance Imaging (MRI) de depositie van holmium-166 microsferen in en buiten de lever in beeld gebracht kan worden en de radioactieve dosis op de verschillende weefsels voor, tijdens en na de behandeling gemeten kan worden. In bijlage 2 wordt hier verder op ingegaan. In 2015 is er CE-markering voor holmium-166 microsferen verkregen.

²⁵ Powerski MJ, Scheurig-Münkler C, Banzer J, et al. Clinical practice in radioembolization of hepatic malignancies: a survey among interventional centers in Europe. Eur J Radiol 2012; 81(7): e804-11.

3.1.6.4 *Holmium-166 versus yttrium-90 microsferen*

Holmium-166 en yttrium-90 microsferen kennen meerdere overeenkomsten: het doel van de behandeling, te weten lokale bestraling van de tumor(en), is gelijk voor yttrium-90 en holmium-166 microsferen. Ook de manier van toedienen (via een katheter in de a. hepatica), de gehanteerde type straling (β -straling) en de beoogde stralingsdosis (60 Gy op de gehele lever bij holmium-166 microsferen tegenover 30–120 Gy bij yttrium-90 microsferen) zijn hetzelfde. Het gebruikte isotoop en de matrix verschillen. Het verschil in matrix materiaal lijkt niet belangrijk aangezien de matrix geen therapeutische functie heeft. Voor wat betreft de isotopen geldt dat de gemiddelde en maximale dracht (d.w.z. hoe diep de straling doordringt in het weefsel) van holmium-166 en yttrium-90 ongeveer gelijk is (3.2 en 9 mm vs 2.5 en 11 mm, respectievelijk), terwijl de halfwaardetijd verschilt (26.8 vs 64.1 uur). Als gevolg van de kortere halfwaardetijd van holmium-166 en de iets lagere maximale β -energie moet drie keer zoveel radioactiviteit toegediend worden in vergelijking met yttrium-90 om dezelfde geabsorbeerde stralingsdosis van de gehele lever te bereiken. Een kortere halfwaardetijd betekent immers dat de hoeveelheid toegediende radioactieve stof sneller 'op' is. Als meer radioactiviteit gegeven wordt, kan toch eenzelfde totale hoeveelheid geabsorbeerde straling gerealiseerd worden. Uiteindelijk is niet de hoeveelheid toegediende radioactiviteit, maar de hoeveelheid geabsorbeerde straling bepalend voor het biologische effect. Wel hebben de kortere halfwaardetijd en het toedienen van meer radioactiviteit tot gevolg dat de initiële stralingsdosis hoger is en dat de totale hoeveelheid straling in een korter tijdsbestek afgegeven wordt. De effecten van deze snellere energieafgifte zijn nog niet geheel opgehelderd. Eén van de hypothesen is dat dit mogelijk gunstig is voor de effectiviteit omdat vanuit een radiobiologisch perspectief kan worden verondersteld dat de hoeveelheid geabsorbeerde straling in de eerste 12–24 uur belangrijk is voor de effectiviteit (zie bijlage 3 voor een expert opinie hierover). Anderzijds zou een snellere dosisafgifte het tumoricide effect juist ook negatief kunnen beïnvloeden, aangezien cellen in bepaalde fases van de celcyclus het meest radiosensitief zijn.²⁶ Dit zou als gevolg kunnen hebben dat, indien de groeisnelheid van een tumor relatief laag is, een snellere dosisafgifte ongunstig is, omdat de straling bij gebruik van een isotoop met een kortere halfwaardetijd sneller verdwenen is. Ondanks dat er meer radioactiviteit toegediend wordt bij holmium-166 radioembolisatie, worden er per behandeling ongeveer evenveel microsferen geïnfundeerd als bij radioembolisatie met yttrium-90 hars microsferen, omdat de activiteit per microsfeer voor holmium-166 hoger is. Tabel 1 geeft een overzicht van de belangrijkste overeenkomsten en verschillen tussen de drie microsferen.

Tabel 1: Eigenschappen van de verschillende microsferen

Eigenschap	Holmium-166 microsferen	Yttrium-90 hars microsferen	Yttrium-90 glas microsferen
Isotoop	holmium-166	yttrium-90	yttrium-90
Halfwaardetijd (u)	26.8	64.1	64.1

²⁶ Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59(4): 928–42.

Max β-energie (MeV)	1.85 (50%) en 1.77 (48.7%)	2.28 (100%)	2.28 (100%)
γ-energie (keV)	80.6 (6.6%) en 1379 (0.9%)		
Vervalproduct	erbium-166	zirconium-90	zirconium-90
Matrix materiaal	poly(L-lactic acid)	hars	glas
Diameter (μm)	30 \pm 15	32,5 \pm 2,5	25 \pm 10
Dichtheid (g/mL)	1.4	1.6	3.3
Aantal per dosis	33 miljoen	50 miljoen	4 miljoen
Activiteit/microsfeer (Bq)	300-330	40-70	2400-2700

3.1.6.5 Technische variant

Op basis van de vele overeenkomsten tussen de microsferen beschouwen wij holmium-166 microsferen als technische variant van yttrium-90 microsferen. Het belangrijkste verschil ligt in het feit dat er verschillende radioactieve isotopen gebruikt worden, waarbij met name het verschil in halfwaardetijd en daarmee de snelheid van energieafgifte van belang is. Wij vinden in verband hiermee dat beoordeeld moet worden of het gebruik van het isotoop holmium-166 in plaats van yttrium-90 gevolgen heeft voor de effectiviteit.

3.1.7 Eerdere beoordelingen

In 2011 werd radioembolisatie van levertumoren met yttrium-90 microsferen beoordeeld. Twee niet-gerandomiseerde, vergelijkende studies waarin radioembolisatie vergeleken werd met maximaal ondersteunende behandeling in patiënten met een inoperabel HCC (salvage setting) lieten een overleving van 13.9 vs 5.2 maanden²⁷ en 16 vs 8 maanden²⁸ ten gunste van radioembolisatie zien. Twee niet-gerandomiseerde, vergelijkende studies tussen radioembolisatie en transarteriële chemo-embolisatie lieten geen klinisch relevante verschillen in overleving en respons zien, terwijl het bijwerkingenprofiel gunstiger leek uit te vallen voor radioembolisatie.^{29,30} Er werd geconcludeerd dat radioembolisatie met yttrium-90 microsferen voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voor de indicatie inoperabel HCC (salvage setting). In datzelfde standpunt werd geconcludeerd dat radioembolisatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij HCC als curatie wordt nagestreefd, primair intrahepatisch

²⁷ Woodall CE, Scoggins CR, Ellis SF, et al. Is selective internal radioembolization safe and effective for patients with inoperable hepatocellular carcinoma and venous thrombosis? J Am Coll Surg 2009; 208(3): 375-82.

²⁸ D'Avola D, Lñarairaegui M, Bilbao JI, et al. A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2009; 56(96): 1683-8.

²⁹ Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, et al. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. Cancer 2010; 116(5): 1305-14.

³⁰ Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2010; 21(2): 224-30.

cholangiocarcinoom, en levermetastasen van een colorectaal carcinoom, mammacarcinoom, oculair melanoom en neuroendocriene tumor.

Op verzoek van de “Werkgroep Radioembolisatie Interventies” vond enkele jaren later herbeoordeling plaats van radioembolisatie met yttrium-90 microsferen in patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen. Over radioembolisatie in de eerste/tweedelijns setting (d.w.z. gecombineerd met eerste of tweedelijns chemotherapie, wanneer curatieve behandeling niet meer mogelijk is, zie figuur 2) werd geen nieuwe literatuur gevonden en er werd geconcludeerd dat yttrium-90 radioembolisatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als eerste/tweedelijns behandeling bij niet-resectabele colorectale levermetastasen. Over yttrium-90 radioembolisatie als salvage behandeling (d.w.z. als behandeloptie ná chemotherapie, namelijk wanneer chemotherapie onvoldoende effect heeft gehad of slecht verdragen wordt) bij niet-resectabele colorectale levermetastasen werd wel aanvullende literatuur gevonden. Twee niet-gerandomiseerde, vergelijkende studies lieten een overleving van 11.9 vs 6.3 maanden³¹ en 8.3 vs 3.5 maanden³² ten opzichte van maximaal ondersteunende behandeling zien met voornamelijk milde bijwerkingen. Verder waren er 4 niet-vergelijkende studies gepubliceerd die een mediane overleving in dezelfde orde van grootte lieten zien als de vergelijkende studies. Hoewel het bewijs van lage kwaliteit was, werd vanwege de grootte van het effect en de milde bijwerkingen geconcludeerd dat radioembolisatie bij de indicatie niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Om gepast gebruik te bevorderen werd een indicatieprotocol opgesteld en werd afgesproken dat de behandeling uitsluitend in expertisecentra plaatsvindt met goede dataregistratie.

In beide standpunten werd de uitspraak over yttrium-90 microsferen gedaan zonder onderscheid te maken tussen yttrium-90 hars en yttrium-90 glas microsferen.

3.1.8 *Claim*

Holmium-166 microsferen zijn ten minste gelijkwaardig aan yttrium-90 microsferen voor wat betreft de effectiviteit.

3.1.9 *Positionering interventie*

Radioembolisatie met holmium-166 microsferen kan in plaats van radioembolisatie met yttrium-90 microsferen overwogen worden bij patiënten met intermediair stadium HCC en Child Pugh A-B levercirrose bij wie een in opzet curatieve behandeling niet meer mogelijk is (d.w.z. in de salvage setting), en bij patiënten met tot de lever beperkte of lever-dominante, niet-resectabele levermetastasen van het colorectaal carcinoom als chemotherapie onvoldoende effect heeft gehad of slecht verdragen wordt (d.w.z. in de salvage setting) (zie figuur 1 en 2).

3.2 **Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen**

Radioembolisatie met holmium-166 microsferen is nog niet opgenomen in de IKNL Richtlijnen Hepatocellulair carcinoom en Colorectaalcarcinoom. Wel wordt de plaats van radioembolisatie met yttrium-90 microsferen in deze richtlijnen besproken (zie voorgaande paragrafen).

³¹ Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23(1): 96-105.

³² 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(5): 1066-73.

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

4.1 Opstellen PICOT en onderzoeksprofiel

De centrale vraag van dit standpunt is of radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij de indicaties niet-resectabel HCC in de salvage setting en leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting ten minste even effectief is als radioembolisatie met yttrium-90 microsferen.

De centrale vraag formuleren wij als PICOT:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie;
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale en belangrijke uitkomsten;
- Time = de minimale follow-up periode per uitkomst.

We hebben de PICOT gebaseerd op de PICOT die voor de beoordeling van radioembolisatie met yttrium-90 microsferen was opgesteld. Alleen de minimale follow-up duur is voor zowel HCC als colorectale levermetastasen naar beneden bijgesteld (was 2 jaar) omdat de meeste complicaties en effecten op kwaliteit van leven juist rondom en in de weken/maanden na radioembolisatie plaatsvinden. Daarnaast is de gerapporteerde overleving na yttrium-90 radioembolisatie voor HCC 7–21.6 maanden^{33,34} en voor colorectale levermetastasen 8.3–15.2 maanden.³⁵

Daarnaast bepalen wij:

- De equivalentie grenzen per uitkomst (het maximale verschil tussen de interventie- en controlegroep om van equivalentie te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

4.1.1 Scoping

We hebben een concept PICOT inclusief equivalentie grenzen voorgelegd aan relevante partijen (zie paragraaf 7.1 voor een opsomming van de partijen). Naar aanleiding van deze consultatie is de patiëntenpopulatie met niet-resectabel HCC in de salvage setting op verzoek nader gespecificeerd (zie voetnoot tabel 2). Verder zijn in de definitie van complicaties naast graad 3–5 op verzoek van partijen ook graad 1–2 complicaties meegenomen zodat deze overeenkomt met de eerdere beoordelingen. We hebben ervoor gekozen om geen additionele uitkomstmaten (zoals hepatische progressievrije overleving) mee te nemen, ondanks suggesties van enkele partijen, om consistent te blijven ten opzichte van de eerdere rapportages. De definitieve PICOT wordt in paragraaf 4.1.2 weergegeven. In paragraaf 4.1.3 wordt een toelichting op de equivalentie grenzen gegeven, en de overwegingen met betrekking tot het passend onderzoeksprofiel worden in paragraaf 4.1.4 uiteengezet.

³³ Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur Radiol* 2009; 19(4): 951–9.

³⁴ Lau WY, Lai EC, Leung TW. Current role of selective internal irradiation with yttrium-90 microspheres in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2): 460–7.

³⁵ Rosenbaum CE, Verkooijen HM, Lam MG, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med* 2013; 54(11): 1890–5.

4.1.2 PICOT

Tabel 2: Patiënt, interventie, controle-interventie

Patiënten	Interventie	Controle-interventie
1. Patiënten met niet-resectabel HCC in de salvage setting ¹ 2. Patiënten met leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting ²	Radioembolisatie met holmium-166 microsferen	Radioembolisatie met yttrium-90 microsferen

¹. Wanneer een in opzet curatieve behandeling niet meer mogelijk is. Hierbij geldt dat er sprake moet zijn van een gunstige tumorstadiëring (waaronder een tumorvolume <70% van het totale levervolume), acceptabele leverfunctie (Child Pugh A-B levercirrose, score <8) en acceptabele algemene conditie. Tevens moet er geen sprake zijn van trombose van de hoofdstam van de vena portae.

². Wanneer een in opzet curatieve behandeling niet meer mogelijk is en chemotherapie onvoldoende effect heeft gehad of slecht verdragen wordt (chemotherapie-refractair).

Tabel 3: Cruciale uitkomsten, follow-up en equivalentie grenzen

Cruciale uitkomsten	Follow-up	Equivalentie grenzen
Overleving	≥1 jaar	HR tussen 0.70 en 1.30 en/of verschil niet groter dan 3 maanden
Kwaliteit van leven	≥3 mnd	Verskil <0.074 (EQ-5D) of <10 punten (EORTC QLQ-C30)
Complicaties	≥3 mnd	RR van 0.75 tot 1.25

Tabel 4: Belangrijke uitkomsten, follow-up en equivalentie grenzen

Belangrijke uitkomsten	Follow-up	Equivalentie grenzen
Progressievrije overleving	≥1 jaar	HR tussen 0.70 en 1.30 en/of verschil niet groter dan 3 maanden
Tumorrespons aan de hand van de RECIST ¹ of WHO ² criteria	≥3 mnd	RR van 0.75 tot 1.25, geldt voor zowel de RECIST als WHO criteria

¹. Berekening van respons o.b.v. de som van diameters van de tumoren³⁶

Complete respons: verdwijnen van alle tumoren na ≥4 wk

Partiële respons: >30% reductie van de som van diameters van de tumoren na ≥4 wk

Stabiele ziekte: tussen partiële respons en progressie na ≥4 wk

Progressieve ziekte: >20% toename van de som van diameters van de tumoren én absolute toename >5 mm na ≥4 wk, nieuwe tumoren na ≥4 wk wordt ook als progressie beschouwd

². Berekening van respons o.b.v. de som van de oppervlaktes van de tumoren³⁷

Complete respons: verdwijnen van alle tumoren na ≥4 wk

Partiële respons: >50% reductie van de som van de oppervlaktes van de tumoren na ≥4 wk

Stabiele ziekte: tussen partiële respons en progressie in na ≥4 wk

Progressieve ziekte: >25% toename van de oppervlakte van 1 of meer tumoren of nieuwe tumor(en) na ≥4 wk

³⁶ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-47.

³⁷ Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47(1): 207-14.

HR = hazard ratio, RR = relatief risico

4.1.3 *Toelichting op de equivalentie grenzen*

Om te kunnen beoordelen of de effectiviteit van holmium-166 en yttrium-90 microsferen vergelijkbaar (equivalent) is hebben wij voor iedere uitkomstmaat equivalentie grenzen gedefinieerd. Deze grenzen beogen weer te geven welk verschil in effectiviteit tussen de microsferen nog als een vergelijkbaar effect beschouwd kan worden en worden idealiter onderbouwd met wetenschappelijke literatuur over de specifieke uitkomstmaat en/of meetinstrument. Voor de uitkomstmaten waar geen onderbouwing voorhanden is hanteren we de door GRADE voorgestelde default waarden die overeenkomen met een matig tot redelijk effect. Voor dichotome uitkomstmaten is dit een relatief effect (RR, OR of HR) van 0.75 tot 1.25 en voor continue uitkomstmaten een standardized mean difference (SMD) van -0.5 tot 0.5. Wanneer het geschatte effect met 95% betrouwbaarheidsinterval binnen de equivalentie grenzen ligt of wanneer de 95% betrouwbaarheidsintervallen van beide effectschattingen grotendeels overlappen, dan spreken we van equivalentie.

Overleving en PFS: De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) hanteert als grens voor een positief advies een puntschatting van het relatieve effect (HR) van ten minste 0.70 op overleving of PFS, of een verlenging van de mediane overleving of PFS met ten minste 3 maanden, hetgeen conform de PASKWIL criteria is.³⁸ We spreken van equivalentie als het relatieve effect tussen 0.70 en 1.30 ligt en als het verschil in mediane overleving en PFS niet groter is dan 3 maanden.

Kwaliteit van leven: Voor de EQ-5D en kanker-specifieke kwaliteit van leven instrumenten, zoals de EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 en EORTC QLQ-LMC21, zijn minimaal klinisch relevante verschillen gepubliceerd. Voor de EQ-5D is dat een verschil van >0.074 op een schaal van -0.594 tot 1, en voor de EORTC vragenlijsten is dat >10 punten op een schaal van 0 tot 100.^{39,40} Verschillen die kleiner zijn dan deze gepubliceerde klinisch relevante verschillen zijn daarmee niet klinisch relevant, en wij beschouwen <0.074 en <10 punten derhalve als equivalentie grenzen voor de EQ-5D en EORTC vragenlijsten, respectievelijk.

Complicaties en tumorrespons: Voor de uitkomstmaat complicaties analyseren we de incidentie van graad 1-2 en graad 3-5 ongunstige effecten (volgens Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)).⁴¹ Tumorrespons wordt gemeten aan de hand van de RECIST of WHO criteria (zie voetnoot tabel 4). Voor complicaties en tumorrespons hebben wij geen minimaal klinisch relevant verschil en daarmee geen equivalentie grenzen kunnen bepalen aan de hand van literatuur. Daarom hanteren we de default GRADE waarden.

4.1.4 *Passend onderzoeksprofiel*

Het passend onderzoeksprofiel betreft een inschatting van het soort onderzoek dat – gegeven de interventie en de indicatie(s) – praktisch gezien wenselijk en haalbaar is. Voor het opstellen van dit profiel gebruiken wij de passendonderzoekvragenlijst.

³⁸ <https://www.nvmo.org/over-commissie-bom/>

³⁹ Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005; 14(6): 1523-32.

⁴⁰ Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-44.

⁴¹ https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

Bij de beoordeling van holmium-166 microsferen speelt daarbij een belangrijke rol dat wij holmium-166 microsferen beschouwen als technische variant van yttrium-90 microsferen. De passendonderzoekvragenlijst stelt dat als de te beoordelen behandeling slechts een kleine aanpassing betreft aan de gangbare interventie die reeds tot de stand van de wetenschap en praktijk behoort, en al beoordeeld is voor dezelfde indicatie, het hoogste niveau van bewijs niet altijd noodzakelijk is of een beoordeling van scratch niet noodzakelijk is. De resultaten van de 'oude' interventie zijn dan waarschijnlijk extrapolieerbaar naar de huidige interventie en de argumentatie in de beoordeling kan daarom in principe gebaseerd worden op de oude beoordeling.⁴² Echter, als blijkt of mag worden aangenomen dat de wijziging waarvan sprake is (mogelijk) consequenties heeft voor de effectiviteit, de veiligheid of de algemene toepasbaarheid van de interventie, dan is er volgens het Zorginstituut aanleiding de gewijzigde interventie te beoordelen en een uitspraak te doen over de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor de huidige beoordeling betekent dit het volgende: waarschijnlijk heeft het verschil in matrix materiaal geen gevolgen aangezien de matrix geen therapeutische functie heeft. Het is echter niet duidelijk wat de effecten zijn van het gebruik van een ander isotoop. Wij vinden het daarom belangrijk om te beoordelen of dit consequenties heeft voor de effectiviteit van holmium-166 microsferen.

De optimale studieopzet om vergelijkbaarheid van holmium-166 en yttrium-90 microsferen aan te tonen is een randomized controlled trial (RCT) van voldoende omvang en kwaliteit. Uit de passendonderzoekvragenlijst blijkt echter dat het hoogste niveau van bewijs in dit geval niet noodzakelijk is, en daarom kunnen observationele onderzoeken ook als evidence dienen.

4.1.5 *Zoeken en selecteren van de evidence*

De zoekstrategie heeft tot doel gepubliceerde studies te vinden die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: de in de PICOT gedefinieerde onderdelen, meting van tenminste één van de in de PICOT gedefinieerde uitkomsten en een onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel (in dit geval dus gerandomiseerd onderzoek, niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en niet-vergelijkend onderzoek).

De zoekstrategie is uitgevoerd op 20 september 2017. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 4.

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van binnen- en buitenlandse organisaties en naar lopende klinische studies.

4.2 **Samenvatten van de evidence**

Per cruciale of belangrijke uitkomstmaat worden de resultaten (puntschatting en 95% betrouwbaarheidsinterval) van de geïncludeerde studies weergegeven.

4.3 **Beoordelen van de kwaliteit van de evidence**

De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

⁴² Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCT's als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiëntenseries) start als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente of niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence. Voor observationele studies zonder beperkingen in opzet en uitvoering van de studie kunnen een sterk effect, een dosis-respons relatie en overwegingen over de richting van vertekening van de resultaten leiden tot opwaardering. Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (geactualiseerde versie 2015).⁴³

⁴³ Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

5 Resultaten zoekactie

5.1 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

De zoekstrategie resulteerde in 9 referenties. Via Google scholar werden 3 aanvullende referenties gevonden. Van de in totaal 12 potentieel relevante studies werden er 6 geselecteerd voor nadere bestudering. Het betrof 3 niet-vergelijkende fase 2 studies naar de effectiviteit van holmium-166-chitosan complex (Milican®, Dong Wha, Seoul, Korea) bij de behandeling van HCC^{44,45,46} en 3 niet-vergelijkende studies naar de effectiviteit van holmium-166 poly(L-lactic acid)-microsferen (QuiremSpheres®) bij de behandeling levermetastasen.^{47,48,49}

De studies naar holmium-166-chitosan complex zijn niet in de huidige beoordeling betrokken. De patiënten in deze studies hadden een resectabel HCC, wat niet overeenkomt met de patiëntenpopulatie zoals we die in de PICOT hebben gedefinieerd. Daarmee voldoen deze studies niet aan de inclusiecriteria.

De twee publicaties van Smits et al. beschrijven de resultaten van dezelfde fase 1 studie. Beide studies rapporteren over kwaliteit van leven na radioembolisatie met holmium-166 microsferen (QuiremSpheres®). Eén van de 2 studies geeft naast gegevens over kwaliteit van leven ook resultaten met betrekking tot complicaties en tumorrespons weer, en daarom is deze studie meegenomen⁵⁰, terwijl de andere is geëxcludeerd.⁵¹ Ook de studie van Prince et al. voldoet aan de PICOT en is dus meegenomen in de beoordeling van het Zorginstituut.⁵²

De redenen voor in- en exclusie van de verschillende studies zijn weergegeven in bijlage 5.

5.2 Kenmerken en resultaten geïncludeerde studies

In totaal zijn er 2 niet-vergelijkende studies beschikbaar waarin de effectiviteit van radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij levermetastasen van elke origine onderzocht is. In deze studies zijn in totaal 29 patiënten met colorectale levermetastasen geïncludeerd waarvan er 25 met de beoogde dosis van 60 Gy zijn behandeld. Beide studies zijn verricht in hetzelfde Nederlands centrum. Er zijn geen

⁴⁴ 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. *Oncology* 2009; 76(1): 1-9.

⁴⁵ 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. *Clin Cancer Res* 2006; 12(2): 543-8.

⁴⁶ 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. *Yonsei Med J* 2005; 46(6): 799-805.

⁴⁷ Smits MLJ, Nijsen 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. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 1025-34.

⁴⁸ Smits MLJ, Prince JF, Pronk AA, et al. Quality of life in liver metastases patients treated with holmium-166 radioembolization. In: *Holmium radioembolization of liver metastases [thesis]*. Utrecht, 2013: 97-113.

⁴⁹ Prince JF, van den Bosch MAAJ, Nijsen 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.

⁵⁰ Smits MLJ, Nijsen 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. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 1025-34.

⁵¹ Smits MLJ, Prince JF, Pronk AA, et al. Quality of life in liver metastases patients treated with holmium-166 radioembolization. In: *Holmium radioembolization of liver metastases [thesis]*. Utrecht, 2013: 97-113.

⁵² Prince JF, van den Bosch MAAJ, Nijsen 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.

studies verricht in patiënten met een niet-resectabel HCC (salvage setting). Bijlage 6 geeft een overzicht van de kenmerken en resultaten van de geïncludeerde studies.

Smits et al. (2012)

Kenmerken: Deze fase 1 studie had als primaire doel om de maximaal tolereerbare stralingsdosis te bepalen. Er werden 27 patiënten gescreend, waarvan er 12 niet voldeden aan de inclusiecriteria (uitgebreide metastasering buiten de lever, depositie van gelabeld eiwit in organen buiten de lever, ongunstige anatomie van de bloedvaten, laboratoriumwaarden die voldeden aan de exclusiecriteria). Vijftien patiënten met leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van elke origine die niet meer reageerden op chemotherapie werden met oplopende stralingsdosis behandeld. Van deze 15 patiënten hadden er 6 een colorectaal carcinoom als primaire tumor. Van deze 6 patiënten werden er 2 met de maximaal tolereerbare (= beoogde) dosis van 60 Gy behandeld. Baseline patiëntkarakteristieken en resultaten zijn alleen voor de gehele groep gerapporteerd. De patiëntenpopulatie was heterogeen met betrekking tot tumorload, aantal tumoren in de lever en aanwezigheid van extrahepatische metastasen. Elf patiënten werden in het verleden met chemotherapie behandeld en 5 patiënten hadden een andere locoregionale behandeling ondergaan. Details over deze behandelingen worden niet gegeven. De methode-sectie van het artikel suggereert dat de patiënten consecutief geïncludeerd werden, maar dit is niet expliciet genoemd. De patiënten werden 12 weken gevolgd en in alle patiënten werden op vaste tijdstippen dezelfde metingen gedaan. De auteurs werken in het ziekenhuis waar de microsferen zijn ontwikkeld.

Resultaten: De maximaal tolereerbare dosis werd bepaald op 60 Gy. Negen patiënten werden met een lagere dosis behandeld, 3 patiënten met een dosis van 60 Gy, en 3 patiënten met een dosis van 80 Gy. Na 12 weken was er in 2 van de 15 (13%) patiënten sprake van stabiele ziekte of partiële respons. De overige patiënten toonden progressie van ziekte. Kwaliteit van leven ging achteruit van 75.6 (95% CI 68.4–82.8) op baseline naar 61.9 (46.8–78.0; $p=0.048$) op $t=12$ weken (schaal van 0 tot 100). De achteruitgang in kwaliteit van leven was het grootst in patiënten met ziekteprogressie. Er zijn in totaal 22 graad 3–5 complicaties gerapporteerd. Eén patiënt overleed kort na afloop van de studie, 15 weken na radioembolisatie. Autopsie in deze patiënt toonde zeer uitgebreide intra- en extrahepatische metastasering.

Prince et al. (2017)

Kenmerken: Het primaire doel van deze fase 2 studie was het bepalen van de efficacy. Er werden 56 patiënten gescreend waarvan er 18 werden geëxcludeerd vanwege laboratoriumwaarden die voldeden aan de exclusiecriteria, progressie voor start behandeling, claustrofobie, intrekken consent, ongunstige anatomie van de bloedvaten, dissectie of allergische reactie tijdens angiografie, of behandeling met andere een ander type microsfeer. Achtendertig patiënten met leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van elke origine die niet meer reageerden op chemotherapie werden geïncludeerd, waarvan 23 patiënten een colorectaal carcinoom als primaire tumor hadden. Baseline patiëntkarakteristieken en resultaten zijn deels alleen voor de gehele groep en deels ook apart voor patiënten met colorectale levermetastasen weergegeven. De patiëntenpopulatie was heterogeen met betrekking tot tumorload en aanwezigheid van extrahepatische metastasen. Alle patiënten met colorectale levermetastasen werden in het verleden met 1 of

meerdere lijnen chemotherapie behandeld. De methode-sectie van het artikel suggereert dat de patiënten consecutief geïncubeerd werden, maar dit is niet expliciet genoemd. In alle patiënten werden op vaste tijdstippen dezelfde metingen gedaan. De mediane follow-up duur was 13.3 maanden. Tijdens de studie werd een post-productie stap (de suspensievloeistof) gewijzigd waarmee de stabiliteit van de microsferen werd verbeterd. De auteurs werken in het ziekenhuis waar de microsferen zijn ontwikkeld.

Resultaten: Van de patiënten met colorectale levermetastasen hadden er 10 van de 22 (45%, 95% CI 27–65) stabiele ziekte of partiële/complete respons na 12 weken. In deze analyse zijn nieuwe levermetastasen meegenomen evenals bestaande levermetastasen die niet als doeltesies aangewezen waren, maar niet eventuele nieuwe tumoren of progressie van tumoren buiten de lever. De mediane overleving in deze patiënten was 13.4 maanden (95% CI 8.2–15.7). Kwaliteit van leven en complicaties werden alleen voor de gehele groep weergegeven. Kwaliteit van leven was 1 week na radioembolisatie gedaald van 83 (IQR 67–83) naar 42 (IQR 25–71), maar was na 3 maanden weer richting de oorspronkelijke waarde (71 (IQR 58–83)) gestegen. In totaal waren er 70 graad 3–5 complicaties. Tien van de 38 (26%) patiënten ontwikkelden ten minste 1 aan de behandeling gerelateerde graad 3–5 complicatie of Serious Adverse Event. Twee van de 38 (5%) patiënten overleden binnen 3 maanden na radioembolisatie als gevolg van ziekteprogressie.

5.3 Effecten holmium-166 versus yttrium-90 radioembolisatie en kwaliteit van het bewijs

De effectiviteit van radioembolisatie met holmium-166 microsferen en yttrium-90 microsferen is niet in een vergelijkende studie onderzocht. Daarom is alleen een indirecte vergelijking tussen beide microsferen mogelijk, en wel alleen voor de indicatie leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting omdat de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie alleen bij deze indicatie onderzocht is.

De beoordeling van de effectiviteit van holmium-166 microsferen is gebaseerd op de 2 geselecteerde niet-vergelijkende studies die beschreven staan in paragraaf 5.2. De beoordeling van yttrium-90 microsferen hebben wij gebaseerd op de resultaten zoals die zijn beschreven in het rapport 'Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen' dat op 18 februari 2016 door het Zorginstituut is uitgebracht.⁵³ Er is destijds gebruik gemaakt van de resultaten van een systematisch literatuuronderzoek⁵⁴, 2 niet-gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken waarin yttrium-90 radioembolisatie vergeleken werd met maximaal

⁵³ Zorginstituut Nederland. Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen. Diemen, 18 februari 2016. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

⁵⁴ Rosenbaum CE, Verkooijen HM, Lam MG, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med* 2013; 54(11): 1890–5.

ondersteunende behandeling^{55,56} en 4 niet-vergelijkende onderzoeken.^{57,58,59,60}

Voor de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs nemen we de overwegingen voortkomend uit het passendonderzoekvragenlijst mee, namelijk dat in dit geval het hoogste niveau van bewijs niet noodzakelijk is omdat holmium-166 microsferen beschouwd kunnen worden als technische variant van yttrium-90 microsferen (zie ook paragraaf 4.1.4). Daarnaast hebben we een inschatting gemaakt of de patiëntenpopulaties in de verschillende studies naar holmium-166 en yttrium-90 radioembolisatie min of meer overeenkomen. Een gedetailleerde uiteenzetting van de baseline karakteristieken van de 2 geïnccludeerde studies naar holmium-166 radioembolisatie en de 6 individuele studies naar yttrium-90 radioembolisatie is opgenomen in bijlage 7a. De populaties zijn ongeveer gelijk wat betreft geslacht, leeftijd, tumorload, aanwezigheid van metastasen buiten de lever en ECOG performance status. De voorafgaande chemotherapie verschilt per studie, maar de patiënten die in de studies naar holmium-166 radioembolisatie zijn geïnccludeerd lijken niet eerder in het ziektebeloop te zijn behandeld met radioembolisatie dan de patiënten in de studies naar yttrium-90 radioembolisatie. Daarmee zijn er geen concrete aanwijzingen voor inclusie van patiënten met een gunstigere prognose in de studies naar holmium-166 radioembolisatie. Omdat holmium-166 radioembolisatie beschouwd kan worden als technische variant van yttrium-90 radioembolisatie en de onderzochte studiepopulaties vergelijkbaar zijn, start de kwaliteit van de evidence van de gevonden observationele studies als redelijk. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistentie, imprecisie, indirectheid van het bewijs en andere factoren zoals publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence. Hiervoor is het onder andere van belang om te weten of de uitkomstmaten op dezelfde manier zijn gemeten. Een samenvatting van de uitkomstmaten (definities, meetfrequentie, resultaten) van de geïnccludeerde studies naar holmium-166 en yttrium-90 radioembolisatie is weergegeven in bijlage 7b. Het risico op bias van de twee studies naar holmium-166 radioembolisatie is beoordeeld aan de hand van de Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Case Series.⁶¹ Het risico op bias is beperkt (zie bijlage 8).

Cruciale uitkomstmaten

Overleving

De overleving na holmium-166 radioembolisatie is mogelijk gelijk aan de overleving na yttrium-90 radioembolisatie: de geschatte mediane overleving en het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval (13.4 mnd [95% CI 8.2–15.7]) na radioembolisatie met holmium-166 microsferen vallen binnen de range van de gerapporteerde mediane overleving na radioembolisatie met yttrium-90 microsferen

⁵⁵ Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23(1): 96–105.

⁵⁶ 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(5): 1066–73.

⁵⁷ Martin LK, Cucci A, Wei L, et al. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for colorectal cancer with liver metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11(3): 195–9.

⁵⁸ Fahmueller YN, Nagel D, Hoffmann RT, et al. Predictive and prognostic value of circulating nucleosomes and serum biomarkers in patients with metastasized colorectal cancer undergoing Selective Internal Radiation Therapy. *BMC Cancer* 2012; 12: 5.

⁵⁹ Benson AB, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer* 2013; 49(15): 3122–30.

⁶⁰ Schonewolf CA, Patel B, Gensure RH, et al. Patterns of failure in colorectal patients with liver metastases after yttrium-90 radioembolization. *Am J Clin Oncol* 2014; 37(3): 234–40.

⁶¹ <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>

(8.3–15.2 mnd). De kwaliteit van het bewijs is laag vanwege het observationele karakter van de geïncludeerde studie naar de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie en het kleine aantal patiënten dat onderzocht is.

Complicaties

We baseren de vergelijking van graad 3–5 complicaties op de studies van Prince et al. voor wat betreft holmium-166 microsferen en Benson et al. voor wat betreft yttrium-90 microsferen omdat deze 2 studies van voldoende omvang zijn en op ongeveer gelijke wijze en met ongeveer dezelfde frequentie de complicaties hebben gemeten.^{62,63} 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%. Het voorkomen van graad 3–5 *klinische complicaties* is mogelijk in dezelfde orde van grootte: buikpijn 18 vs 12.8%, moeheid 3 vs 2.7%, misselijkheid 8 vs 1.3%, braken 3 vs 3.4%, ascites 3 vs 3.4% en maagstenose/obstructie 3 vs 2.7%. De kwaliteit van het bewijs is laag vanwege het observationele karakter van de geïncludeerde studies naar de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie en het kleine aantal patiënten dat onderzocht is.

De vergelijking van graad 1–2 complicaties wordt gebaseerd op Bester et al. en Seidensticker et al. voor wat betreft yttrium-90 microsferen omdat deze 2 studies graad 1–2 complicaties hebben gerapporteerd.^{64,65} We zijn zeer onzeker of graad 1–2 klinische complicaties vaker voorkomen na holmium-166 radioembolisatie dan na yttrium-90 radioembolisatie. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege het observationele karakter van de geïncludeerde studies naar de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie, het kleine aantal patiënten dat onderzocht is en het feit dat graad 1–2 complicaties op een andere manier en met een andere frequentie zijn gemeten dan in de studies naar yttrium-90 radioembolisatie.

Kwaliteit van leven

Metingen van de kwaliteit van leven na radioembolisatie met holmium-166 microsferen laten zien dat de kwaliteit van leven aanvankelijk daalt gevolgd door een stijging tot bijna de uitgangswaarde na 3 maanden. In de publicatie van Rosenbaum et al⁶⁶ is 1 studie opgenomen waarin kwaliteit van leven na radioembolisatie met yttrium-90 microsferen is gemeten.⁶⁷ Cosimelli et al. beschrijven 50 patiënten met colorectale levermetastasen die d.m.v. yttrium-90 radioembolisatie zijn behandeld. Veertien van deze patiënten (28%) hebben 6 weken na de behandeling kwaliteit van leven vragenlijsten (EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-CR38) ingevuld. In de resultaten staat dat de kwaliteit van leven niet verslechterde na radioembolisatie, maar scores worden niet gerapporteerd. Helaas maakt deze studie een vergelijking tussen het effect van holmium-166 en yttrium-

⁶² Prince JF, van den Bosch MAAJ, Nijsen 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.

⁶³ Benson AB, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer* 2013; 49(15): 3122–30.

⁶⁴ Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23(1): 96–105.

⁶⁵ 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(5): 1066–73.

⁶⁶ Rosenbaum CE, Verkooijen HM, Lam MG, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med* 2013; 54(11): 1890–5.

⁶⁷ Cosimelli M, Mancini R, Carpanese L, et al. Integration of radioembolisation into multimodal treatment of liver-dominant metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16 Suppl 2: S11–S16.

90 radioembolisatie op kwaliteit van leven niet mogelijk, en deze studie is dan ook niet betrokken bij de beoordeling.

Belangrijke uitkomstmaten

Progressievrije overleving

We zijn zeer onzeker of de progressievrije overleving na holmium-166 radioembolisatie gelijk is aan de progressievrije overleving na yttrium-90 radioembolisatie. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege het observationele karakter van de geïncludeerde studie naar de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie, het kleine aantal patiënten dat onderzocht is en het feit dat progressievrije overleving op een andere manier is gemeten en gerapporteerd dan in de studies naar yttrium-90 radioembolisatie.

Tumorrespons

We zijn zeer onzeker of de tumorrespons na holmium-166 radioembolisatie gelijk is aan de tumorrespons na yttrium-90 radioembolisatie. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege het observationele karakter van de geïncludeerde studies naar de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie, het kleine aantal patiënten dat onderzocht is en het gegeven dat tumorrespons op een andere manier en op een ander tijdstip is gemeten dan in de studies naar yttrium-90 radioembolisatie.

De resultaten van de indirecte vergelijking en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in onderstaande GRADE evidence profiel (tabel 5).

Tabel 5 GRADE evidence profiel op basis van indirecte vergelijking

Aantal studies	Beoordeling van kwaliteit						Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
	Studieopzet	Risico op bias	Incon-sistentie	Indirect bewijs	Impre-cisie	Andere factoren	Holmium-166 microsferen	Yttrium-90 microsferen		
Mediane overleving										
1	observationale studies	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	In patiënten met colorectale levermetastasen: Mediaan 13.4 mnd (95% CI 8.2-15.7)	In patiënten met colorectale levermetastasen: Range van gerapporteerde mediane overleving: 8.3-15.2 mnd (Rosenbaum et al, Seidensticker et al, Martin et al, Benson et al, Schonewolf et al, Bester et al, Fahmueller et al). Mediane overleving in de controlegroep: 6.3 en 3.5 mnd (Seidensticker et al, Bester et al).	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

Complicaties (CTCAE graad 3-5)										
2	observationale studies	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig ^d	ernstig ^c	niet gevonden	In patiënten met levermetastasen van elke origine:	In patiënten met levermetastasen van elke origine:	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
							<p>Smits et al: Verhoogde leverenzymen (60%), lymfocytopenie (20%), verhoogd lactaatdehydrogenase (13%), leukopenie, trombocytopenie, hypoalbuminemie, buikpijn, perifeer oedeem, longembolie (alle 7%) gedurende 3 mnd follow-up.</p> <p>Prince et al: Verhoogd yGT (84%), AF (16%), ASAT (8%), ALAT (5%), bilirubine (3%), lymfocytopenie (18%), buikpijn (18%), misselijkheid (8%), moeheid, braken, ascites, maagstenose, leverfalen, leverabces, hartritestoornis, pijn ter hoogte van de thorax en maagbloeding (alle 3%) gedurende mediane follow-up van 13.3 mnd.</p>	<p>Benson et al (complicaties die in ≥2% van de patiënten voorkomen): yGT niet gerapporteerd, verhoogd AF (8.1%), bilirubine (5.3%), ASAT (2.7%), lymfocytopenie (4.1%), hypoalbuminemie (2.7%), hypokaliëmie (2.0%), pijn (12.8%), overlijden (7.4%), infectie (6.1%), ascites, braken (beide 3.4%), moeheid en gastro-intestinale obstructie/strictuur (beide 2.7%), gemeten vanaf behandeling tot overlijden of stoppen met deelname aan studie</p>		

Complicaties (vastgesteld met: CTCAE graad 1-2)										
2	observationale studies	niet ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^c	niet gevonden	In patiënten met levermetastasen van elke origine:	In patiënten met levermetastasen van elke origine:	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
							<p>Smits et al: Misselijkheid (80%), buikpijn (73%), moeheid (60%), anorexie (53%), braken (47%), koorts (40%), alleen graad 2: flankpijn (13%), allergische reactie, ascites, obstipatie, duizeligheid, hoofdpijn, nachtelijk transpireren (alle 7%) gedurende 3 mnd follow-up.</p> <p>Prince et al: Misselijkheid (66%), moeheid, braken (beide 63%), buikpijn (53%), rugpijn (34%), anorexie (26%), perifeer oedeem, koorts (beide 18%), obstipatie, duizeligheid (beide 16%), allergische reactie, arthralgie, dyspnoe, schouderpijn (alle 13%), ascites (8%), rillingen, veranderde smaak (beide 11%) gedurende mediane follow-up van 13.3 mnd.</p>	<p>Bestier et al: <24 uur: buikpijn, misselijkheid, braken (alle 22%).</p> <p>Op t=1 mnd: buikpijn (18%), lethargie (12%), gastritis (1.8%), galblaas complicaties, gastro-intestinaal ulcus (beide 0.6%) en radiation-induced liver disease (RILD, 0.3%).</p> <p>Op t=3 mnd: gastro-intestinaal ulcus (2.4%), RILD (2.7%) en galblaas complicaties (1.8%).</p>		
							<p>In patiënten met colorectale levermetastasen: Seidensticker et al: <24 uur: buikpijn, misselijkheid (48%).</p> <p><14 dgn: moeheid (69%).</p> <p>Gehele studie, follow-up duur onbekend: gastro-intestinaal ulcus en RILD (beide 10.3%).</p>			

Mediane progressievrije overleving										
1	observationale studies	niet ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^f	ernstig ^c	niet gevonden	In patiënten met levermetastasen van elke origine: 3 mnd (95% CI 3-6)	In patiënten met colorectale levermetastasen: Range van gerapporteerde mediane progressievrije overleving: 2.9-9.2 mnd (Rosenbaum et al, Seidensticker et al, Martin et al, Benson et al, Schonewolf et al)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Tumorrespons (vastgesteld met: RECIST versie 1.1)										
1	observationale studies	niet ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^g	ernstig ^c	niet gevonden	In patiënten met colorectale levermetastasen: 45% (95% CI 27-65) stabiele ziekte of partiële/complete respons	In patiënten met colorectale levermetastasen: 29-59% stabiele ziekte of partiële/complete respons (Seidensticker et al, Fahmueller et al, Benson et al)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

a. De studies naar de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie zijn uitgevoerd in het ziekenhuis waar holmium-166 microsferen zijn ontwikkeld. Het is niet geheel uit te sluiten dat de patiëntselectie daardoor beïnvloed is, maar er zijn geen concrete aanwijzingen voor. Downgraden voor risk of bias is daarom niet nodig.

b. De patiëntenpopulatie in de studie naar holmium-166 microsferen lijkt een goede afspiegeling van de beoogde patiëntenpopulatie te zijn. Daarom is downgraden voor indirect bewijs hier niet nodig.

c. De effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie is onderzocht in een klein aantal patiënten. Daarom is downgraden voor imprecisie hier nodig.

d. Graad 3-5 complicaties na radioembolisatie met holmium-166 microsferen zijn alleen voor de gehele groep van patiënten met levermetastasen van elke origine gerapporteerd. In de studie van Benson et al. naar radioembolisatie met yttrium-90 microsferen worden graad 3-5 complicaties ook voor de gehele groep gerapporteerd, en worden zij op dezelfde wijze en met ongeveer dezelfde frequentie gemeten. De andere studies meten complicaties op een andere manier of minder frequent. De verwachting is dat de primaire tumor van waaruit de levermetastasen zijn ontstaan geen effect heeft op het type complicaties dat optreedt alsook de frequentie waarmee ze optreden. Downgraden voor indirect bewijs is daarom niet nodig.

e. Graad 1-2 complicaties na radioembolisatie met holmium-166 microsferen zijn alleen voor de gehele groep van patiënten met levermetastasen van elke origine gerapporteerd. In de studie van Bester et al. worden graad 1-2 complicaties ook voor de gehele groep gerapporteerd, en in de studie van Seidensticker et al. voor

patiënten met colorectale levermetastasen. In de studies worden de graad 1-2 complicaties op verschillende manieren en met verschillende frequenties gemeten. Om deze reden is downgrade voor indirect bewijs.

f. Progressievrije overleving na behandeling met holmium-166 microsferen is alleen voor de gehele groep van patiënten met levermetastasen van elke origine beschreven in tegenstelling tot de progressievrije overleving na yttrium-90 radioembolisatie die wel specifiek voor patiënten met colorectale levermetastasen is gegeven. De eerste radiologische meting in de studie naar holmium-166 microsferen vond plaats op t=3 mnd, terwijl in sommige yttrium-90 studies progressie al op een eerder tijdstip werd gemeten. Om deze reden is downgrade voor indirect bewijs.

g. In individuele studies is de tumorrespons op verschillende tijdstippen bepaald. In de studie naar holmium-166 microsferen zijn nieuwe tumoren of progressie van tumoren buiten de lever niet meegenomen in tegenstelling tot de studies naar yttrium-90 microsferen. Om deze reden is downgrade voor indirect bewijs.

5.4 Standpunten en richtlijnen van andere organisaties

In België en Duitsland is radioembolisatie met holmium-166 microsferen vergoede zorg. In de argumentatie van de Belgische Technische Raad voor radio-isotopen wordt dezelfde therapeutische plaats als yttrium-90 microsferen aangehaald, alsook de verbetering met betrekking tot beeldvorming en dosimetrie, en de aanname dat vergoeding van holmium-166 microsferen niet tot meerkosten zal leiden. Wat betreft de therapeutische plaats wordt alleen de behandeling van uitbehandelde kankerpatiënten met levermetastasen genoemd. Het Duitse Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) geeft op zijn website aan dat radioembolisatie met holmium-166 microsferen vergoede zorg is. Onderliggende argumentatie is niet gevonden.⁶⁸

Het Interventional Guidance team van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Groot-Brittannië heeft geconcludeerd dat holmium-166 microsferen slechts een kleine verandering ten opzichte van de bestaande yttrium-90 microsferen representeert en heeft daarom besloten dat beoordeling van de effectiviteit niet nodig is. Dit betekent niet automatisch dat beide type microsferen gelijke voor- en nadelen hebben. Dergelijke vergelijkingen worden gemaakt bij de Medical technologies en Technichal appraisal guidance teams. Er is (nog) geen Medical technologies en Technichal appraisal guidance over holmium-166 en yttrium-90 microsferen ontwikkeld. Het is vervolgens aan de lokale, regionale of landelijke vergoedingsinstanties of zij radioembolisatie met yttrium-90 of holmium-166 microsferen vergoeden. Vergoeding kan dus verschillen per gebied.

In de overige standpunten en richtlijnen worden er uitspraken over radioembolisatie in het algemeen gedaan, terwijl in de toelichting specifiek radioembolisatie met yttrium-90 microsferen genoemd wordt of alleen naar studies met betrekking tot yttrium-90 radioembolisatie verwezen wordt. Er worden geen specifieke aanbevelingen met betrekking tot holmium-166 microsferen gedaan.

Een overzicht van de binnen- en buitenlandse standpunten en richtlijnen is weergegeven in bijlage 9.

5.5 Lopende klinische studies

In het UMC Utrecht en het Erasmus medisch centrum is recent (december 2017) een studie gestart 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".⁶⁹ De primaire uitkomstmaat van deze studie is veiligheid, en het beoogde aantal inclusies is 30. Naar verwachting wordt de studie eind 2018/begin 2019 afgerond. Verder is in Leiden het initiatief genomen om in de nabije toekomst de volgende studie te starten: HOLmium radioembolization as adjuvant treatment to Radiofrequency Ablation for Early STage Hepatocellular carcinoma (HORA EST HCC): a dose-finding study.

⁶⁸ www.g-drg.de

⁶⁹ Meer informatie over deze studie is te vinden op de volgende website:
https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_search.nsf/fABRpop?readform&unids=6F9618B60B144B83C12581840014EFCC

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten

6.1.1 Claim

Radioembolisatie met yttrium-90 microsferen wordt ingezet voor de behandeling van niet-resectabel HCC en leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen, beide in de salvage setting. De claim van de fabrikant is dat holmium-166 microsferen ten minste gelijkwaardig zijn aan yttrium-90 microsferen voor deze indicaties voor wat betreft de effectiviteit.

6.1.2 Werkingsmechanisme

Er zijn meerdere overeenkomsten tussen radioembolisatie met holmium-166 en yttrium-90 microsferen:

- Er vindt in beide gevallen lokale bestraling van de tumor plaats;
- Beide typen microsferen worden via een katheter in de a. hepatica toegediend;
- De gehanteerde type straling (β -straling) is gelijk en de gemiddelde en maximale energie van de β -straling van holmium-166 en yttrium-90 zijn in dezelfde orde van grootte;
- De beoogde stralingsdosis van de gehele lever is voor beide microsferen ongeveer gelijk: 60 Gy op de gehele lever bij holmium-166 microsferen tegenover 30-120 Gy bij yttrium-90 microsferen.

Op basis hiervan beschouwen wij holmium-166 microsferen als technische variant van yttrium-90 microsferen. Er zijn echter ook verschillen. Deze betreffen het matrix materiaal (poly(L-lactic acid) vs hars/glas) en het isotoop (holmium-166 vs yttrium-90):

- De verschillen in matrix materiaal hebben waarschijnlijk geen consequenties aangezien de matrix geen therapeutische functie heeft;
- Het isotoop holmium-166 heeft een kortere halfwaardetijd dan yttrium-90 (26.8 vs 64.1 uur). Het belangrijkste gevolg hiervan is dat de initiële stralingsdosis hoger is en dat de totale hoeveelheid straling in een korter tijdsbestek afgegeven wordt. Het is nog niet geheel duidelijk wat de biologische effecten van deze snellere energieafgifte zijn.

6.1.3 Effecten

Er zijn geen studies verricht naar de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie bij de indicatie niet-resectabel HCC (salvage setting). Voor de indicatie leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting zijn er twee niet-vergelijkende studies gepubliceerd. Holmium-166 microsferen kunnen voor deze indicatie daarom alleen indirect met yttrium-90 microsferen vergeleken worden. Voor het bepalen van de effectiviteit van yttrium-90 radioembolisatie is gebruik gemaakt van het in 2016 gepubliceerde rapport 'Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen'. Er werd geconcludeerd dat yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen in de salvage setting voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar hierbij moet opmerkt worden dat de kwaliteit van de onderliggende evidence laag was. De indirecte vergelijking laat zien dat de overleving na holmium-166 radioembolisatie mogelijk gelijk is aan de overleving na yttrium-90 radioembolisatie. Vanwege het observationele karakter van de studie en imprecisie

is de kwaliteit van het bewijs laag. Er treden mogelijk vaker graad 3-5 laboratoriumafwijkingen op na behandeling met holmium-166 microsferen, terwijl graad 3-5 klinische complicaties (daar waar de patiënt daadwerkelijk last van heeft) mogelijk even vaak voorkomen. Opnieuw is de kwaliteit van het bewijs laag vanwege het observationele karakter van de studie en imprecisie. Kwaliteit van leven daalt aanvankelijk na holmium-166 radioembolisatie, maar na verloop van tijd stijgt het weer tot bijna de uitgangswaarde. Een vergelijking met yttrium-90 radioembolisatie is niet mogelijk omdat kwaliteit van leven onvoldoende gerapporteerd is in de studies naar yttrium-90 radioembolisatie.

6.1.4 *Overige overwegingen*

Holmium-166 microsferen worden in Groot-Brittannië en België als technische variant van yttrium-90 microsferen beschouwd. Ook vormden de overeenkomsten tussen holmium-166 en yttrium-90 microsferen de basis voor CE-markering van holmium-166 microsferen. Daarnaast hebben holmium-166 microsferen additionele beeldvormende kwaliteiten waarmee de distributie van microsferen in de lever voorafgaand aan, tijdens en na de behandeling in beeld gebracht kan worden. Het is al aangetoond dat met een proefbehandeling met een kleine hoeveelheid holmium-166 microsferen de hoeveelheid activiteit die in de longen terecht komt beter voorspeld kan worden dan met een proefbehandeling met het eiwit ^{99m}Tc-MAA dat gebruikt wordt voorafgaand aan yttrium-90 radioembolisatie. Hierdoor wordt onnodige verlaging van de dosis voorkomen wat ten goede zou kunnen komen aan de effectiviteit. Of beeldvorming voor, tijdens en na behandeling daadwerkelijk leidt tot verbetering op klinische uitkomsten zoals overleving of complicaties is nog niet bekend. Het past desondanks in de huidige trend binnen de radiotherapie om de afgegeven dosis na behandeling te verifiëren en daarmee de kwaliteit van de behandeling te waarborgen.⁷⁰

6.1.5 *Afweging relevante aspecten*

In het verleden heeft het Zorginstituut een positief standpunt uitgebracht over yttrium-90 radioembolisatie bij de indicaties inoperabel HCC en niet-resectabele colorectale levermetastasen, beide in de salvage setting. Holmium-166 radioembolisatie kan als technische variant van yttrium-90 radioembolisatie beschouwd worden, omdat het behandeldoel (lokale bestraling van de tumoren), de manier van toedienen, het type straling en de beoogde stralingsdosis van de lever hetzelfde zijn. Het is daarom te verwachten dat beide behandelingen gelijkwaardig zijn. In de ons omringende landen is hierop de (mogelijkheid tot) vergoeding gebaseerd. Het grootste verschil ligt in het feit dat er verschillende radioactieve isotopen gebruikt worden. Holmium-166 heeft een kortere halfwaardetijd dan yttrium-90 met als belangrijkste gevolg dat de initiële stralingsdosis hoger is en de totale hoeveelheid straling in een korter tijdsbestek afgegeven wordt. Het is nog niet geheel duidelijk wat de biologische effecten van deze snellere energieafgifte zijn. Bovendien is het onzeker of de effecten van een snellere energieafgifte voor de verschillende indicaties hetzelfde zijn. Wij vinden het daarom belangrijk om per indicatie in te kunnen schatten of de snellere energieafgifte de effectiviteit beïnvloedt. Daartoe hebben wij de resultaten van de studies naar holmium-166 en yttrium-90 radioembolisatie met elkaar vergeleken. Er zijn geen studies

⁷⁰ De Council Directive 2013/59/Euratom die vanaf 6 februari 2018 een plaats moet hebben in de wet- en regelgeving van de EU lidstaten, zegt hierover (Art 56, lid 1):
Voor alle medische blootstellingen van patiënten voor radiotherapeutische doeleinden worden de blootstellingen van doelvolumes afzonderlijk gepland en wordt de toediening op passende wijze gecontroleerd, ermee rekening houdend dat de doses voor niet-doelvolumes en -weefsels zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is en dat zij in overeenstemming zijn met het beoogde radiotherapeutische doel van de blootstelling.

gepubliceerd over de effectiviteit van holmium-166 microsferen bij niet-resectabel HCC (salvage setting). Dit maakt dat wij geen vergelijking kunnen maken, waardoor wij op dit moment niet kunnen concluderen dat holmium-166 radioembolisatie ten minste even effectief is als yttrium-90 radioembolisatie voor deze indicatie. Het feit dat er binnenkort een fase 2 studie zal starten naar de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie in patiënten met een niet-resectabel HCC ondersteunt deze conclusie. Er zijn wel studies gepubliceerd over de effectiviteit van holmium-166 microsferen bij leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting. De beoordeling wijst op een gelijkwaardig effect van holmium-166 en yttrium-90 microsferen voor deze indicatie op de cruciale uitkomstmaten overleving en graad 3-5 klinische complicaties. Graad 3-5 laboratoriumafwijkingen komen mogelijk vaker voor na holmium-166 radioembolisatie. Ten slotte nemen wij in de afweging mee dat holmium-166 microsferen voorafgaand aan, tijdens en na de behandeling goed in beeld gebracht kunnen worden. Dit biedt potentieel voordelen bij het inschatten van de juiste dosis en de juiste plaatsing van de katheter voor de individuele patiënt.

6.2 Conclusie

Het Zorginstituut concludeert dat radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij inoperabel HCC (salvage setting) *niet* voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie *niet* behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Het Zorginstituut concludeert dat radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting *wel* voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Deze behandeling behoort daarmee bij deze indicatie *wel* tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

De afspraken die door de beroepsgroepen en de patiëntenvereniging Leven met kanker aan het spijsverteringskanaal (SPKS) zijn gemaakt over gepast gebruik van yttrium-90 radioembolisatie zijn mutatis mutandis ook van toepassing op holmium-166 radioembolisatie.⁷¹ We gaan ervanuit dat de beroepsgroepen holmium-166 radioembolisatie op een juiste wijze in het waarborgendocument verwerken. Het Zorginstituut ontvangt graag een kopie van het aangepaste waarborgendocument.

Omdat niet is uitgesloten dat er zich in de toekomst nog andere varianten zullen aandienen, ligt het in de rede dat de beroepsgroepen zelf criteria formuleren aan de hand waarvan zij zelf kunnen beoordelen en bepalen of de nieuwe variant gelijkwaardig is aan bestaande varianten en daarmee of het verantwoord is de nieuwe variant in te zetten in de patiëntenzorg.

⁷¹ Zorginstituut Nederland. Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen. Diemen, 18 februari 2016. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

7 Beoordelingsproces en standpunt

7.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
- Werkgroep Radioembolisatie Interventies van UMC Utrecht
- Patiëntenvereniging Leven met kanker aan het spijsverteringskanaal (SPKS) en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Patient advocacy organisatie Inspire2Live
- Quirem Medical B.V.
- BTG Interventional Medicine
- Sirtex Medical Europe GmbH
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

7.1.1 Consultatie concept standpunt

Het concept standpunt hebben wij ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. Een reactie daarop hebben wij ontvangen van:

- NVvR
- NVvH
- UMCU en NVNG
- NVMO
- SPKS en NFK
- Quirem Medical B.V.
- BTG Interventional Medicine
- Sirtex Medical Europe GmbH
- ZN

Hierna geven wij de reacties van partijen en ons commentaar daarop weer. In bijlage 10 is de integrale tekst van de ontvangen reacties opgenomen.

Reactie van NVvR:

De NVvR onderschrijft de conclusies en onderbouwing van het concept standpunt 'Holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren'.

Reactie van NVvH:

De NVvH is het eens met de conclusies van het concept standpunt 'Holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren'. Wel vraagt de NVvH om inzicht in de kosteneffectiviteit van holmium-166 en yttrium-90 radioembolisatie, en vraagt men zich af welke van de 2 behandelingen nu de voorkeur gaat krijgen. Daarnaast vraagt de NVvH zich af op basis waarvan de aanname is gedaan dat 350 van de 600

patiënten met HCC in aanmerking komen voor radioembolisatie. Ten slotte wordt geadviseerd om de in de hoofdstuk 3 genoemde percentages synchrone en metachrone levermetastasen bij colorectaal carcinoom na te kijken en aan te passen.

Antwoord van Zorginstituut:

- Geneeskundige zorg die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk gaat automatisch deel uitmaken van het verzekerde basispakket. Zorg voldoet in beginsel aan dit criterium als er sprake is van gelijke effectiviteit of meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Dit rapport spitst zich daarop toe en beantwoordt dan ook de vraag of holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren als effectief beschouwd kan worden. Een analyse van de kosteneffectiviteit vindt bij een beoordeling van geneeskundige zorg (met uitzondering van intramurale geneesmiddelen) niet standaard plaats. Overigens is het zo dat de kosten voor holmium-166 radioembolisatie niet veel verschillen van de kosten voor yttrium-90 radioembolisatie. Nu holmium-166 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk o.b.v. gelijkwaardigheid aan yttrium-90 radioembolisatie, behoren beide behandelingen tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Het is aan de behandelend arts en de patiënt samen om op individueel niveau te bepalen welke microsfeer gebruikt wordt.
- De aanname dat jaarlijks ongeveer 350 patiënten met HCC in aanmerking zouden komen voor radioembolisatie is overgenomen uit het rapport 'Innovatieve DBC beoordeling van radioembolisatie bij levermaligniteiten'.⁷² Het in dit rapport genoemde aantal werd destijds gebaseerd op een schatting van het UMC Utrecht. Deze informatie is in een voetnoot toegevoegd aan het huidige rapport.
- De percentages synchrone en metachrone levermetastasen bij colorectaal carcinoom zijn aangepast.

Reactie van UMCU en NVNG:

Het UMCU en de NVNG onderschrijven de 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 praktijk.

Reactie van NVMO:

De NVMO is akkoord met de afwegingen van het Zorginstituut.

Reactie van SPKS en NFK:

SPKS en NFK zijn het eens met de conclusie dat holmium-166 en yttrium-90 radioembolisatie vermoedelijk redelijk gelijkwaardig zijn en kunnen zich erin vinden dat holmium-166 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen tot het basispakket gaat behoren. Zij merken daarbij op dat radioembolisatie alleen toegepast zou moeten worden in daartoe aangewezen centra. Aangezien de conclusies gebaseerd zijn op een klein aantal patiënten, dringen SPKS en NFK er tevens op aan dat de waarde van deze behandeling in de dagelijkse praktijk verder geëvalueerd wordt over een periode van 2 tot 3 jaar. Zij adviseren om hiervoor het register dat voor yttrium-90 radioembolisatie is opgezet te gebruiken en de

⁷² Zorginstituut Nederland. Innovatieve DBC beoordeling van radioembolisatie bij levermaligniteiten. Diemen, 29 september 2011. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

resultaten volgens dezelfde methodologie en tijdlijn te laten rapporteren. Ten slotte merken SPKS en NFK op dat de behandelend arts met de patiënten zal moeten bespreken welke optie in het individuele geval de voorkeur verdient, waarbij de grotere negatieve invloed van holmium-166 microsferen op de leverenzymen moet worden meegenomen.

Antwoord van Zorginstituut:

In de conclusie van dit rapport (zie paragraaf 6.2) wordt aangegeven dat de afspraken die door de beroepsgroepen en SPKS zijn gemaakt over gepast gebruik van yttrium-90 radioembolisatie ook van toepassing zijn op holmium-166 radioembolisatie. Oftewel, de afspraken met betrekking tot de indicatiestelling, het uitvoeren van de behandeling in expertisecentra en dataregistratie gelden ook voor holmium-166 radioembolisatie. Het Zorginstituut gaat er daarbij vanuit dat de beroepsgroepen holmium-166 radioembolisatie op een juiste wijze in het waarborgendocument verwerken. Het is inderdaad aan de arts en de patiënt om op basis van de beschikbare gegevens te bepalen welke microsfeer ingezet wordt.

Reactie van Quirem Medical B.V.:

Quirem Medical B.V. onderschrijft de 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 praktijk, maar is het niet eens met de conclusie dat het niet aan dit criterium voldoet voor de indicatie HCC in de salvage setting. De onderbouwing hiervoor is dat holmium-166 radioembolisatie een technische variant is van yttrium-90 radioembolisatie waarbij de werking op hetzelfde principe is gebaseerd. De effectiviteit van dit werkingsprincipe is voldoende bewezen. Daarnaast draagt Quirem Medical B.V. de volgende punten aan:

- In paragraaf 5.2 wordt gerefereerd aan een geoptimaliseerd productieproces van de microsferen dat plaatsvond tijdens de studie van Prince et al. Quirem Medical B.V. geeft aan dat de wijziging slechts een post-productie stap betrof die de stabiliteit van de microsferen verder verbeterde.
- In paragraaf 5.3 wordt gesteld dat de overleving na holmium-166 radioembolisatie mogelijk gelijk is aan de overleving na yttrium-90 radioembolisatie, en dat het zeer onzeker is of de progressievrije overleving en tumorrespons gelijk zijn. Quirem Medical B.V. vindt deze bewoordingen te zwak in het licht van de resultaten van de studie van Prince et al., de aanname dat holmium-166 microsferen een technische variant zijn van yttrium-90 microsferen, en het mogelijk positieve effect van de radiobiologische verschillen.
- Quirem Medical B.V. is van mening dat het onjuist is om de frequentie van optreden van graad 3-5 laboratoriumafwijkingen na holmium-166 radioembolisatie zoals gerapporteerd door Prince et al. te vergelijken met de afwijkingen zoals gerapporteerd in de studie van Benson et al., omdat in de laatste studie de laboratoriumwaarden voor het eerst gemeten werden na 4 weken, terwijl dit in de studie van Prince et al. al na 3 weken gebeurde. Dit kan naar de mening van Quirem Medical B.V. de hogere waarden bij de studie van Prince et al. verklaren omdat de levers van de patiënten in de studie van Benson et al. een week extra hersteltijd hadden.
- Quirem Medical B.V. vindt het onjuist dat gesteld wordt dat de kwaliteit van het bewijs (zeer) laag is vanwege het observationele karakter van de studie naar de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie omdat het een interventionele, prospectieve studie betrof.

- Wat betreft de genoemde toekomstige studies meldt Quirem Medical B.V. dat i) de eerste inclusie in de HEPAR Primary studie inmiddels heeft plaatsgevonden, ii) er naar verwachting in totaal 30 patiënten geïncludeerd worden, en iii) veiligheid de primaire uitkomstmaat is.

Antwoord van Zorginstituut:

Holmium-166 radioembolisatie kan weliswaar beschouwd worden als een technische variant van yttrium-90 radioembolisatie, maar omdat gebruik wordt gemaakt van een ander isotoop met een korte halfwaardetijd wat mogelijk consequenties heeft voor de effectiviteit, acht het Zorginstituut het van belang dat per indicatie onderzocht wordt of het gebruik van een ander isotoop de effectiviteit beïnvloedt. Aangezien er geen resultaten over de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie bij HCC beschikbaar zijn, kan (nog) niet geconcludeerd worden dat beide typen microsferen voor deze indicatie gelijkwaardig zijn. In antwoord op de overige aangedragen punten:

- De informatie over het geoptimaliseerde productieproces is in het rapport verwerkt.
- Omdat de studies naar holmium-166 radioembolisatie single-arm studies betroffen en dus geen randomisatie of vergelijking tussen holmium-166 en yttrium-90 radioembolisatie plaatsvond, heeft het Zorginstituut de conclusie moeten baseren op een indirecte vergelijking. Hiermee zijn de resultaten mogelijk vertekend (bias) door (niet-zichtbare) verschillen tussen de studiepogaties waarin holmium-166 en yttrium-90 radioembolisatie zijn onderzocht. Daarnaast is holmium-166 radioembolisatie in slechts een klein aantal patiënten onderzocht, en zijn de uitkomstmaten soms op een andere manier en met een andere frequentie gemeten dan in de studies naar yttrium-90 radioembolisatie. Alles bij elkaar genomen komt het Zorginstituut uit op (zeer) lage kwaliteit van bewijs. Lage kwaliteit bewijs wordt verwoord als 'er is mogelijk sprake van...' en zeer lage kwaliteit bewijs als 'het is zeer onzeker of...'. In paragraaf 4.3 wordt in meer detail uitgelegd hoe het Zorginstituut de kwaliteit van het bewijs beoordeelt. Voor de goede orde voegen wij nog toe dat e.e.a. niet betekent dat wij geen belang hechten aan hetgeen de indirecte vergelijking laat zien. De uitkomsten ervan, gevoegd bij de beargumenteerde constatering dat holmium-166 radioembolisatie als technische variant van yttrium-90 radioembolisatie kan worden gezien, zijn voor ons voldoende om te concluderen dat holmium-166 radioembolisatie bij de indicatie leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.
- Inderdaad worden laboratoriumwaarden in de studie van Benson et al. een week later voor het eerst gemeten in vergelijking met Prince et al. Omdat het Zorginstituut van mening is dat dit leidt tot een dusdanig ernstige vertekening dat het vertrouwen in de vergelijking ernstig afneemt, verandert dit de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs niet. Daarbij moet opgemerkt worden dat in de onderhavige beoordeling meer waarde is gehecht aan de frequentie waarmee *klinische* complicaties (daar waar de patiënt daadwerkelijk last van heeft) optreden. Deze komen mogelijk even vaak voor na holmium-166 als na yttrium-90 radioembolisatie.
- De informatie over de Hepar Primary studie is in het rapport verwerkt.

Reactie BTG Interventional Medicine:

BTG Interventional Medicine onderschrijft de 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 praktijk, en dat het niet aan dit criterium voldoet voor de indicatie HCC in de salvage setting.

Reactie Sirtex Medical Europe GmbH:

Sirtex Medical Europe GmbH heeft aangegeven het oneens te zijn met de 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 praktijk'. De volgende punten worden aangedragen:

1. Het Zorginstituut is grotendeels voorbijgegaan aan de verschillende kanttekeningen die Sirtex Medical Europe GmbH in reactie op de concept PICOT heeft geplaatst bij de fase II studie (Prince et al. 2017).
2. Het is onduidelijk waarom het Zorginstituut het rapport "Gelijkwaardigheid van Yttrium-90 en Holmium-166 bij radioembolisatie van levermaligniteiten" van klinisch epidemioloog prof. dr. V. Lemmens buiten beschouwing heeft gelaten. Hierin stelt professor Lemmens vast dat op basis van de grote verschillen in het aantal publicaties en het aantal tot nu toe behandelde patiënten, niet verondersteld kan worden dat de veiligheid en de klinische effectiviteit van yttrium-90 radioembolisatie gelijk is aan die van holmium-166 radioembolisatie.
3. Het concept standpunt bevat verschillende onjuistheden, te weten:
 - a. Het gerapporteerde aantal overleden patiënten in het gepubliceerde artikel over de fase II studie (Prince et al. 2017) verschilt van het aantal dat gerapporteerd wordt in het proefschrift van Prince.
 - b. De kwaliteit van leven na holmium-166 radioembolisatie is niet na 3 maanden (zoals gesteld in het concept standpunt) maar na 6 maanden pas weer terug op de uitgangswaarde. Daarnaast wordt ten onrechte aangegeven dat er geen gegevens over kwaliteit van leven na yttrium-90 radioembolisatie gepubliceerd zijn. Er wordt daarbij verwezen naar een studie in patiënten met colorectale levermetastasen van Cosimelli et al. (Br J Cancer 2010), en een studie in patiënten met HCC van Vilgrain et al. (Lancet Oncol 2017).
 - c. De aanname dat holmium-166 microsferen een technische variant zijn van yttrium-90 microsferen is onjuist. Ten eerste is de gemiddelde energie van de door holmium-166 uitgezonden β -deeltjes met 666 keV aanzienlijk lager dan de gemiddelde energie van de β -deeltjes uitgezonden door yttrium-90 (935 keV). Dit kan gevolgen hebben voor de mate van het tumoricide effect. Daarnaast verschilt de halfwaardetijd van holmium-166 en yttrium-90 (26.8 vs 64.1 uur). In het concept standpunt wordt gesteld dat dit mogelijk een voordeel zou zijn, vanwege de snellere dosisafgifte, terwijl een snellere dosisafgifte net zo goed een negatief effect kan hebben op het tumoricide effect. Ten slotte verschilt het matrixmateriaal van beide type microsferen. Dit zou volgens het Zorginstituut niet ter zake doen. Echter, als gevolg van de wijze waarop de holmium-165 microsferen radioactief worden gemaakt (door middel van het bombarderen met neutronen in een kernreactor), raken de microsferen altijd in meer of mindere mate beschadigd. 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-166 radioembolisatie worden behandeld ervaren: embolisatiepijn ten gevolge van ischemie.

- d. Er wordt onevenredig veel aandacht gegeven aan de dosimetrische aspecten van radioembolisatie en de mogelijke theoretische voordelen van het gebruik van holmium-166 ten opzichte van yttrium-90 microsferen. Bovendien is het gebruik van holmium-166 microsferen tijdens de proefbehandeling discutabel omdat de voorspellende waarde niet duidelijk is en het mogelijk schadelijke gevolgen heeft.

Antwoord van Zorginstituut:

1. Het klopt dat Sirtex Medical Europe GmbH in een eerdere fase van de beoordeling, namelijk tijdens de scoping van de PICOT, enkele kanttekeningen bij de fase II studie van Prince et al. (2017) geplaatst heeft, te weten:
 - A. Redenen om te betwijfelen dat de geïncludeerde patiënten inderdaad patiënten in de salvage setting (d.w.z. uitbehandelde patiënten) betroffen; de lange mediane overleving bij de relatief beperkte disease control rate van 49%, en de lange overleving gemeten vanaf progressie na radioembolisatie, doen vermoeden dat patiënten een effectieve vervolgbehandeling hebben ondergaan tijdens of na follow-up.

Antwoord: Volgens het Zorginstituut is er, afgaande op de publicatie van Prince et al. (2017), geen reden om te veronderstellen dat er patiënten buiten de salvage setting zijn geïncludeerd. Van eventuele vervolgbehandelingen wordt geen melding gemaakt.

- B. De bias die in deze studie is opgetreden bij het bepalen van de progressievrije overleving (mediaan 3 maanden) als gevolg van het feit dat progressie voor het eerst na 3 maanden gemeten werd.

Antwoord: Het feit dat progressievrije overleving in de studie van Prince et al. (2017) pas voor het eerst na 3 maanden gemeten is, terwijl de eerste meting in de studies naar yttrium-90 radioembolisatie al eerder plaatsvond, leidt inderdaad mogelijk tot een vertekend beeld. Hier is rekening mee gehouden bij de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs; zoals aangegeven in 'voetnoot f' van het GRADE evidence profiel is onder andere om deze reden downgrade voor indirect bewijs.

- C. Het hoge percentage patiënten dat buikpijn en andere bijwerkingen rapporteerde na holmium-166 radioembolisatie vergeleken met yttrium-90 radioembolisatie. Er wordt daarbij verwezen naar een retrospectieve studie over yttrium-90 radioembolisatie van Kennedy et al. (J Gastrointest Oncol 2015) waarin het voorkomen van complicaties wordt geschat o.b.v. wat gerapporteerd is in de medische dossiers van behandelde patiënten, en een publicatie waarin beschreven wordt dat het percentage patiënten dat peri procedurele analgesie nodig heeft laag is (6.5%) (Paprottka et al. J Nucl Med 2016).

Antwoord: Paprottka et al. (2016) hebben het percentage patiënten onderzocht dat pijnstilling nodig had tijdens of na de behandeling met yttrium-90 radioembolisatie. Deze gegevens zijn niet beschikbaar voor holmium-166 radioembolisatie, en daarom kan op dit punt geen vergelijking tussen beide behandelingen gemaakt worden. Kennedy et al. (2015) hebben retrospectief onderzoek verricht naar het optreden van complicaties; complicaties werden niet volgens een bepaald protocol en op

vooraf vastgestelde tijdstippen gemeten. In de studie van Prince et al. (2017) naar holmium-166 radioembolisatie is dit wel het geval, net als in de studie van Benson et al. (2013) naar yttrium-90 radioembolisatie. Aangezien complicaties in deze studies op ongeveer gelijke wijze en met ongeveer dezelfde frequentie zijn gemeten, heeft het Zorginstituut de vergelijking voor wat betreft complicaties op deze 2 studies gebaseerd. Uit deze vergelijking blijkt dat het voorkomen van graad 3-5 klinische complicaties mogelijk in dezelfde orde van grootte is: buikpijn 18 vs 12.8%, moeheid 3 vs 2.7%, misselijkheid 8 vs 1.3%, braken 3 vs 3.4%, ascites 3 vs 3.4% en maagstenose/obstructie 3 vs 2.7%.

- D. De aanzienlijke daling van de kwaliteit van leven direct na holmium-166 radioembolisatie, die vervolgens pas na 6 maanden weer terug op het uitgangsniveau is. Een dergelijke negatieve impact op kwaliteit van leven is niet voor yttrium-90 radioembolisatie gerapporteerd waarbij verwezen wordt naar Cosimelli et al. (Br J Cancer 2010), Mancini et al. (In Vivo 2006) en Bouattour et al. (scientific poster 2017).

Antwoord: In de beschrijving van de resultaten van Prince et al. (2017) heeft het Zorginstituut aangegeven dat de kwaliteit van leven 1 week na holmium-166 radioembolisatie was gedaald van 83 (IQR 67-83) naar 42 (IQR 25-71), maar dat deze na 3 maanden weer richting de oorspronkelijke waarde was gestegen (71 (IQR 58-83)). Het Zorginstituut ziet geen reden om de beschrijving van de resultaten te veranderen aangezien de waarde op t=3 mnd inderdaad weer duidelijk omhoog is gegaan na de aanvankelijke daling met een IQR die grotendeels overlapt, en de vragenlijst op t=3 mnd door alle nog in leven zijnde patiënten is ingevuld. Prince et al. (2017) rapporteert ook de mediane score op t=6 mnd, zijnde 83 (IQR 67-92), wat inderdaad precies gelijk is aan de score op baseline. Deze vragenlijst is echter door minder dan de helft van de geïncludeerde patiënten ingevuld, wat vooral lijkt te komen doordat een deel van de patiënten binnen 6 maanden was overleden en een deel van de patiënten nog niet lang genoeg opgevolgd was om een meting op 6 maanden te verrichten; het primaire eindpunt van deze studie was immers de tumorrespons op t=3 mnd. Voor de volledigheid zijn de resultaten op t=6 mnd toegevoegd aan de tabel waarin de studieresultaten in meer detail gegeven worden (bijlage 6 van het standpunt).

De studies van Cosimelli et al. (2010) en Mancini et al. (2006) waarin kwaliteit van leven na yttrium-90 radioembolisatie is gemeten, zijn ons bekend aangezien zij gevonden werden tijdens de literatuur search in het kader van het rapport 'Innovatieve DBC beoordeling van radioembolisatie bij levermaligniteiten' dat op 29 september 2011 door het Zorginstituut is uitgebracht. Het zijn 2 studies in één en dezelfde patiëntenpopulatie wat destijds resulteerde in de exclusie van de studie van Mancini et al. Cosimelli et al. beschrijven 50 patiënten met colorectale levermetastasen die d.m.v. yttrium-90 radioembolisatie zijn behandeld. Veertien van deze patiënten (28%) hebben op t=6 wk kwaliteit van leven vragenlijsten (EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-CR38) ingevuld. In de resultaten staat: "quality of life... was not adversely affected by radioembolisation". Scores worden niet gerapporteerd. Helaas maakt deze studie een vergelijking tussen het effect van holmium-166 en yttrium-90 radioembolisatie op de kwaliteit van leven niet mogelijk, en deze studie is dan ook niet betrokken bij de beoordeling. Het Zorginstituut heeft wel nog een passage hierover toegevoegd in het standpunt.

De aangedragen referentie van Bouattour et al. (2017) kan het Zorginstituut niet meenemen bij zijn beoordeling omdat het niet gepubliceerd is en het een andere patiëntenpopulatie betreft, namelijk patiënten met HCC.

- E. De wijziging van de holmium-166 microsferen tijdens de studie wat mogelijk consequenties voor de effectiviteit en het optreden van bijwerkingen heeft gehad, waardoor samenvoegen van het gehele cohort in de analyse onjuist is.

Antwoord: Hieraan is in paragraaf 5.2 van het standpunt kort aandacht besteed.

- F. De onafhankelijkheid van de radiologen die de primaire uitkomstmaat hebben gescoord (tumorrespons) wordt betwijfeld omdat zij op dezelfde afdeling werkzaam zijn als de eerste en laatste auteur en tevens coauteurs zijn van de publicatie.

Antwoord: De radiologen zijn inderdaad werkzaam in hetzelfde ziekenhuis, en mogelijk ook op dezelfde afdeling, als de eerste en laatste auteur. Het is niet geheel uit te sluiten dat dit tot bias heeft geleid, maar er zijn geen concrete aanwijzingen voor.

2. Het Zorginstituut heeft kennisgenomen van het rapport van prof. dr. V. Lemmens. Het is buiten beschouwing gelaten omdat het niet gepubliceerd is en het Zorginstituut de beoordeling in principe alleen op gepubliceerde artikelen baseert, zodat gegevens door de lezer altijd na te gaan zijn. Bovendien is het Zorginstituut het niet eens met de conclusies die in het rapport zijn opgenomen: professor Lemmens stelt dat er niet geconcludeerd kan worden dat de effectiviteit van yttrium-90 en holmium-166 radioembolisatie gelijk is omdat er een groot verschil is in beschikbare klinische evidence voor beide behandelingen, met name doelend op het verschil in het aantal gepubliceerde studies en het aantal onderzochte patiënten per behandeling. Het Zorginstituut bepaalt zijn standpunt echter niet op het aantal publicaties en onderzochte patiënten, maar op het vertrouwen dat er is in een vergelijkbare effectiviteit op basis van de beschikbare gegevens m.b.v. de internationaal geaccepteerde GRADE methode. Dit heeft geleid tot de 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 praktijk'.
3. a. In het artikel van Prince et al. (2017) wordt het aantal patiënten (n=2) genoemd dat vóór het verrichten van de eerste CT-scan (op t=3 mnd) overlijdt. In het proefschrift van Prince wordt een derde patiënt genoemd die na ruim 4 maanden overlijdt (en daarmee niet behoort tot de bovengenoemde categorie van patiënten die <3 mnd overlijdt). Dit verklaart het verschil.
- b. Zie het antwoord van het Zorginstituut n.a.v. opmerking 1 D.
- c. Inderdaad zijn er, naast vele overeenkomsten tussen holmium-166 en yttrium-90 radioembolisatie, ook verschillen. Het grootste verschil ligt in het feit dat er verschillende radioactieve isotopen gebruikt worden. Professor Kogel, van wie een expert opinie is opgenomen in het concept standpunt,

geeft aan dat verwacht mag worden dat de effectiviteit van radioembolisatie hoger is wanneer holmium-166 als isotoop wordt gebruikt omdat in zijn visie de dosisafgifte die in de eerste 12-24 uur aan de tumoren wordt geleverd de meest kritische is. Sirtex Medical Europe GmbH geeft daarentegen aan dat een snellere dosisafgifte de effectiviteit net zo goed negatief kan beïnvloeden. N.a.v. deze opmerking heeft het Zorginstituut meer balans aangebracht in de tekst over de mogelijke consequenties van het gebruik van een ander isotoop, omdat op voorhand inderdaad niet duidelijk was of en welke consequenties er zouden zijn; juist dit was voor het Zorginstituut aanleiding om te beoordelen of de effectiviteit van holmium-166 microsferen vergelijkbaar is met die van yttrium-90 microsferen. Uiteindelijk is het Zorginstituut, alles afwegende, tot de conclusie gekomen dat het voor de effectiviteit van radioembolisatie bij patiënten met leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting niet uitmaakt of gebruik wordt gemaakt van holmium-166 of yttrium-90. Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor eventuele negatieve gevolgen van de wijze waarop holmium-165 microsferen radioactief worden gemaakt.

d. Het Zorginstituut deelt de mening van Sirtex Medical Europe GmbH dat er naar verhouding teveel uitgeweid wordt over de dosimetrische aspecten van radioembolisatie en de mogelijke voordelen van het gebruik van holmium-166 ten opzichte van yttrium-90 microsferen, en heeft daarom besloten de betreffende passages grotendeels naar een bijlage te verplaatsen.

Reactie van ZN:

ZN vindt het verwarrend dat holmium-166 radioembolisatie als technische variant van yttrium-90 radioembolisatie wordt beschouwd, maar dat er voor beide indicaties verschillende conclusies over de stand van de wetenschap en praktijk getrokken worden.

Antwoord van Zorginstituut:

Zie het antwoord van het Zorginstituut n.a.v. de eerste opmerking van Quirem Medical B.V.: omdat gebruik wordt gemaakt van een ander isotoop met andere eigenschappen, acht het Zorginstituut het van belang dat per indicatie onderzocht wordt of dit de effectiviteit beïnvloedt. Aangezien er geen resultaten over de effectiviteit van holmium-166 radioembolisatie bij HCC beschikbaar zijn, kan (nog) niet geconcludeerd worden dat beide typen microsferen voor deze indicatie gelijkwaardig zijn.

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het concept standpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het concept standpunt.

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 – dat radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij inoperabel HCC (salvage setting) *niet* voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie *niet* behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Het Zorginstituut concludeert dat radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting

we/ voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Deze behandeling behoort daarmee bij deze indicatie *we/* tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

8 Consequenties voor de praktijk

8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Per 1 januari 2018 is er voor de declaratie van radioembolisatie een NZa-zorgactiviteit beschikbaar, namelijk zorgactiviteit 080087. Dit maakt het voor een zorgaanbieder mogelijk om een uitgevoerde radioembolisatie met bijvoorbeeld holmium-166 microsferen te declareren.⁷³ Een zorgverzekeraar mag een rekening voor een bij een verzekerde uitgevoerde radioembolisatie alleen ten laste van de Zorgverzekeringswet vergoeden als de betreffende behandeling onderdeel is van het basispakket van de Zorgverzekeringswet.⁷⁴ In hoofdstuk 6 concluderen wij dat radioembolisatie met holmium-166 microsferen alleen verzekerde zorg ingevolge de Zorgverzekeringswet is bij leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting. Uitsluitend bij deze indicatie mag radioembolisatie met holmium-166 microsferen dan ook voor rekening van de Zorgverzekeringswet worden vergoed. De aan zorgactiviteit 080087 verbonden oranje aanspraakcode (2601), hetgeen betekent dat vergoeding van de zorg ten laste van de Zorgverzekeringswet alleen onder bepaalde voorwaarden/bij bepaalde indicaties mogelijk is, moet dan ook gehandhaafd blijven.

Ons standpunt over radioembolisatie met holmium-166 microsferen zullen wij, na vaststelling, verwerken in het "Overzicht zorgactiviteiten met aanspraakcode Zvw".⁷⁵

8.2 Zorgverzekeraars

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering (modelovereenkomst/polis) die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle polissen is de voorwaarde opgenomen dat zorg – wil deze onder dekking van de polis vallen – in ieder geval moet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg wel of niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk dan werkt dat direct door in de polis. Aanpassing van de polis is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in dit rapport vervatte standpunt over radioembolisatie met holmium-166 microsferen.

8.3 Zorgaanbieders

In de conclusie in paragraaf 6.2 hebben wij reeds opgemerkt dat de afspraken die door de beroepsgroepen en de patiëntenvereniging Leven met kanker aan het spijsverteringskanaal (SPKS) zijn gemaakt over gepast gebruik van yttrium-90 radioembolisatie mutatis mutandis ook van toepassing zijn op holmium-166 radioembolisatie. Daaraan hebben wij toegevoegd ervanuit te gaan dat de beroepsgroepen holmium-166 radioembolisatie op een juiste wijze in het waarborgendocument zullen verwerken.

Verder hebben wij aandacht gevraagd voor toekomstige ontwikkelingen. Omdat niet is uitgesloten dat er zich in de toekomst nog andere varianten zullen aandienen, ligt het in de rede dat de beroepsgroepen zelf criteria formuleren aan de hand waarvan zij zelf kunnen beoordelen en bepalen of de nieuwe variant gelijkwaardig is aan

⁷³ De tariefbeschikking waarin e.e.a. is geregeld is nog niet onherroepelijk, aangezien daartegen een beroepsprocedure loopt bij het College van Beroep voor het bedrijfsleven.

⁷⁴ Een vereiste in de Zorgverzekeringswet is ook dat de individuele verzekerde naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de zorg.

⁷⁵ Het overzicht is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

bestaande varianten en daarmee of het verantwoord is de nieuwe variant in te zetten in de patiëntenzorg.

8.4 Financiële paragraaf

De kostenconsequentieraming betreft holmium-166 radioembolisatie bij leverdominante, niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting. Radioembolisatie met holmium-166 microsferen kan in de plaats komen van radioembolisatie met yttrium-90 microsferen. De prijs voor een enkele behandeling met holmium-166 radioembolisatie bedraagt in totaal €18.000,-. De totale kosten voor een enkele behandeling met yttrium-90 radioembolisatie zijn €19.000,-. Aangezien holmium-166 radioembolisatie in de plaats van yttrium-90 radioembolisatie overwogen kan worden, zullen er geen extra patiënten behandeld worden. Deze patiënten zouden zonder de mogelijkheid van holmium-166 radioembolisatie immers met yttrium-90 radioembolisatie behandeld worden. Omdat de behandeling met holmium-166 microsferen niet gepaard gaat met meerkosten, zullen er dus geen extra kosten optreden.

8.5 Ingangsdatum standpunt

Voor het bepalen van de ingangsdatum gaat het erom vast te stellen op welk moment de gegevens die bepalend zijn voor de conclusie dat de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, door publicatie openbaar zijn geworden. Doorslaggevend is in dit geval de datum van de publicatie 'Efficacy of radioembolization with holmium-166 microspheres in salvage patients with liver metastases: a phase 2 study' van Prince et al., te weten 15 september 2017. Dit betekent dat het standpunt terugwerkt tot en met die datum.

De Raad van Bestuur van het Zorginstituut heeft het standpunt vastgesteld in de vergadering van 3 april 2018. De ingangsdatum van dit standpunt is 15 september 2017.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur



Arnold Moerkamp