



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2019006998

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. mr. B. Blekkenhorst
T +31 (0)6 227 488 32

Onze referentie

2019006998

Datum 12 februari 2019
Betreft Standpunt Percutane leverperfusie met melfalan bij leverdominante, niet-resectabele metastasen van een uveamelanoom

Geachte heer Bruins,

Hierbij zenden wij u het standpunt Percutane leverperfusie (PHP) met melfalan bij leverdominante, niet-resectabele metastasen van een uveamelanoom.

Wij concluderen dat PHP met melfalan bij patiënten met leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

Het systematische literatuuronderzoek leverde één RCT op waarin de effecten van PHP vergeleken zijn met 'best alternative care' en enkele niet-gerandomiseerde en niet-vergelijkende studies. Op basis van de resultaten van de RCT hebben wij geconcludeerd dat een gunstig effect van PHP op de overleving onvoldoende is aangetoond. De meerwaarde van PHP ten opzichte van 'best supportive care', voor patiënten met niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom, is op dit moment niet aangetoond.

Nu PHP met melfalan bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, kan deze behandeling geen onderdeel zijn van het basispakket.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Percutane leverperfusie met melfalan bij
leverdominante, niet-resectabele
levermetastasen van een uveamelanoom

Datum 12 februari 2019
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2019001097
Zaaknummer	2017017576
Contactpersonen	Angeli van der Zwaag Marieke Biegstraaten Barbara Blekkenhorst Juanita Heymans
Afdeling	Zorg

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	Spontaan beloop—11
3.1.5	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—12
3.2	De te beoordelen (nieuwe) interventie—12
3.2.1	Korte beschrijving—12
3.2.2	Werkingsmechanisme—13
3.2.3	Claim—14
3.2.4	Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling—14
3.3	Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen—15
4	Methode systematisch literatuuronderzoek—17
4.1	Opstellen PICO en onderzoeksprofiel—17
4.1.1	Scoping—17
4.1.2	PICO—17
4.1.3	Passend onderzoeksprofiel—18
4.2	Zoeken en selecteren van de evidence—18
4.3	Beoordelen van de kwaliteit van de evidence—19
5	Resultaten systematisch literatuuronderzoek—21
5.1	Resultaten zoekactie—21
5.2	Kenmerken geïncludeerde studies—21
5.3	Effecten interventie—22
5.4	Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—27
6	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—29
6.1	Bespreking relevante aspecten—29
6.1.1	Claim—29
6.1.2	Positionering PHP—29
6.1.3	Effectiviteit—29
6.1.4	Overige overwegingen—29
6.1.5	Afweging relevante aspecten—30

6.2	Conclusie—30
7	Beoordelingsproces en standpunt—31
7.1	Raadpleging partijen—31
7.1.1	Voortraject—31
7.1.2	Consultatie conceptstandpunt—31
7.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—34
7.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—35
8	Voorwaardelijke toelating tot het basispakket—37
8.1	Bevoegdheid minister—37
8.2	Komt de interventie voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?—37
9	Consequenties voor de praktijk—39
9.1	Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—39
9.2	Financiële paragraaf—39
9.3	Evaluatie en monitoring—39
	Bijlage 1 – Wet- en regelgeving—41
	Bijlage 2 – Zoekstrategie—43
	Bijlage 3 – Uitgesloten studies—45
	Bijlage 4 – Kenmerken geïncludeerde studies—47
	Bijlage 5 – Beoordeling risico op bias—53
	Bijlage 6 – Reacties van partijen op conceptstandpunt—55

Samenvatting

Zorginstituut Nederland concludeert dat percutane leverperfusie (PHP) met melfalan bij patiënten met leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en daarom geen onderdeel is van het basispakket.

Bij de behandeling van levermetastasen van een uveamelanoom wordt onderscheid gemaakt tussen resectabele en niet-resectabele metastasen. Voor resectabele levermetastasen is chirurgie de standaardbehandeling. Als de uitzaaiingen niet-resectabel zijn, en dus niet door middel van een operatie verwijderd kunnen worden, zijn de behandelopties zeer beperkt. De standaardbehandeling voor deze patiëntengroep is in Nederland 'best supportive care' (BSC), oftewel maximaal ondersteunende behandeling. PHP is een mogelijk alternatief voor BSC in deze patiëntengroep.

Bij PHP wordt de lever geïsoleerd van de bloedsomloop met behulp van een dubbelballonkatheter. Door de isolatie van de bloedsomloop kan een hoge dosis van het chemotherapeutikum melfalan worden toegediend aan de lever terwijl de concentraties van het middel in het bloed zo beperkt mogelijk gehouden worden. Volgens de fabrikant zou PHP leiden tot een langere overleving met een betere levenskwaliteit en zou er sprake zijn van minder systemische bijwerkingen vergeleken met andere behandelingen.

Het systematische literatuuronderzoek leverde één RCT op waarin de effecten van PHP vergeleken zijn met 'best alternative care' en enkele niet-gerandomiseerde en niet-vergelijkende studies. Op basis van de resultaten van de RCT hebben wij geconcludeerd dat een gunstig effect van PHP op de overleving onvoldoende is aangetoond. Wel is er waarschijnlijk een klein klinisch relevant effect op de progressievrije overleving (5.4 maanden in met PHP behandelde patiënten versus 1.6 maanden in de controlegroep). Dat betekent dat de tumor 3.8 maanden langer niet groeit. Onduidelijk is of de patiënt daar wat aan heeft. Om van meerwaarde voor de patiënt te kunnen spreken, is van belang dat de patiënt door de interventie langer leeft, of in ieder geval tijdens de periode zonder tumorprogressie voldoende kwaliteit van leven ervaart. Dat PHP het leven van de patiënt kan verlengen is niet aangetoond. Het effect van PHP op de kwaliteit van leven van patiënten is ook niet aangetoond. Tegelijk hebben studies laten zien dat complicaties na PHP regelmatig voorkomen en soms (zeer) ernstig zijn. Hierdoor kan niet worden vastgesteld of de kans op een aantal maanden zonder tumorgroei de patiënt tot voordeel is, of juist een reëel risico op verlies van kwaliteit van leven betekent. De meerwaarde van PHP ten opzichte van 'best supportive care', voor patiënten met niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom, is op dit moment niet aangetoond.

Zorginstituut Nederland concludeert daarom dat PHP met melfalan bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 **Aanleiding**

Sinds 2012 is percutane leverperfusie (PHP) beschikbaar, een minimaal invasieve behandeling waarmee hoge doses chemotherapie aan de lever toegediend kunnen worden. Sinds 2017 wordt in de Nederlandse Richtlijn Uveamelanoom aangegeven dat PHP overwogen moet worden bij patiënten met leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom. De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) en Heap Research (consultancybureau dat fabrikanten ondersteunt bij markttoegang en het realiseren van vergoeding) hebben Zorginstituut Nederland verzocht om duidelijkheid te geven over de te verzekeren status van PHP met melfalan bij deze indicatie. Naar aanleiding van deze verzoeken heeft het Zorginstituut besloten om te beoordelen of PHP met melfalan voor de behandeling van leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en de praktijk'.

1.2 **Centrale vraag**

De centrale vraag van dit standpunt is of PHP met melfalan bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

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.¹

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). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

¹ 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'.

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)*.¹

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 PICO;
- 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.²

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'.

² 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*

De uvea bestaat uit drie delen: de iris, het ciliair lichaam en het vaatvlies (choroidea).² Vanuit de pigmentcellen die zich in het vaatvlies bevinden kan zich een uveamelanoom ontwikkelen. Eén op de 3 patiënten met een uveamelanoom heeft geen klachten. Bij de overige patiënten zijn vermindering van visus, lichtflitsen en gezichtsvelduitval de meest voorkomende klachten.² De diagnose wordt gesteld met behulp van ophthalmoscopie, fundusfotografie en conventionele oculaire echografie. Als er na deze onderzoeken onzekerheid blijft over de diagnose, dan kan een diagnostische biopsie worden overwogen waarbij de voordelen tegen de mogelijke risico's van deze procedure afgewogen dienen te worden.³

Het uveamelanoom kan via de bloedbaan metastaseren naar andere organen. Als een patiënt gediagnosticeerd is met een uveamelanoom wordt in eerste instantie 'whole body staging' (borst, buik en bekken) verricht met behulp van een CT scan met contrast of een PET-CT scan. Bij gevonden afwijkingen wordt een biopsie verricht om te bevestigen dat het om een metastase gaat. Metastasering vindt met name naar de lever plaats. Indien levermetastasen aangetoond zijn, wordt een MRI scan verricht voor stadiëring. Soms gaat het om een solitaire levermetastase, maar vaak is de lever op meerdere plekken aangetast en is er sprake van een milieair verspreidingspatroon.

Klachten van levermetastasen ontstaan door vermindering van de leverfunctie en bestaan onder andere uit moeheid, verminderde eetlust, gewichtsverlies, buikpijn, geelzucht en jeuk. Levermetastasen zijn de voornaamste doodsoorzaak bij patiënten met een uveamelanoom.

3.1.2 *Prevalentie en incidentie*

Uveamelanomen zijn zeldzaam. De 10-jaars prevalentie in Nederland bedroeg in 2015 1370 personen.⁴ In 2014, 2015 en 2016 was het aantal nieuwe diagnoses in Nederland respectievelijk 204, 205 en 211*.⁵ De helft van de patiënten met een uveamelanoom ontwikkelt metastasen in de periode vanaf de initiële diagnose tot tientallen jaren daarna.⁶ Bij 95% van de patiënten met metastasen is er sprake van levermetastasen en bij 80% van deze patiënten is er sprake van tot de lever beperkte metastasen of van leverdominante metastasen.⁸

3.1.3 *Oorzaak en risicofactoren*

Over de oorzaak van uveamelanomen is weinig bekend. Mogelijk is er sprake van een erfelijke component.⁷ Het risico op een uveamelanoom neemt toe met de leeftijd, waarbij de meeste uveamelanomen voorkomen tussen de 50 en 70 jaar. Daarnaast hebben mensen met een lichte iris een groter risico op een melanoom in delen van het oog waar geen licht valt.⁸ De kans op metastasering is afhankelijk van de grootte en locatie van het melanoom, waarbij het risico groter is bij melanomen in het ciliair lichaam dan bij choroidea melanomen.⁹

3.1.4 *Spontaan beloop*

De mediane overleving van patiënten met een uveamelanoom is met name afhankelijk van de aan- of afwezigheid van metastasen ten tijde van de diagnose.

De mediane overleving vanaf het moment dat er levermetastasen aangetoond zijn, is 2 tot 12 maanden en de 1-jaarsoverleving is 10–15%.¹⁰ Volgens een iets recentere review is de mediane overleving <9 maanden (de 1-jaarsoverleving is hetzelfde).¹¹ De meeste patiënten met levermetastasen overlijden aan leverfalen, maar ook compressie van de galwegen kan tot overlijden leiden.¹²

3.1.5 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er zijn verschillende behandelopties voor niet-gemetastaseerd uveamelanoom. Afhankelijk van de grootte van de tumor en andere tumoreigenschappen kan de behandeling bestaan uit radiotherapie, fototherapie of chirurgie.¹³

Bij de behandeling van levermetastasen van een uveamelanoom moet onderscheid gemaakt worden tussen resectabele en niet-resectabele metastasen. Voor resectabele levermetastasen is chirurgie de standaardbehandeling. Voor niet-resectabele levermetastasen zijn de behandelopties zeer beperkt. In de Nederlandse richtlijn wordt aangegeven dat percutane leverperfusie (PHP) overwogen moet worden bij tot de lever beperkte metastasen. In de richtlijn uit Groot-Brittannië is de aanbeveling algemener en wordt aangegeven dat systemische chemotherapie of een lokale behandeling zoals chemoembolisatie en radioembolisatie overwogen kunnen worden. De effectiviteit van deze behandelingen is echter beperkt en geen van deze behandelingen wordt beschouwd als 'standaard' in Nederland. De standaardbehandeling voor deze patiëntengroep is in Nederland daarom 'best supportive care' (BSC), oftewel maximaal ondersteunende behandeling.

3.2 **De te beoordelen (nieuwe) interventie**

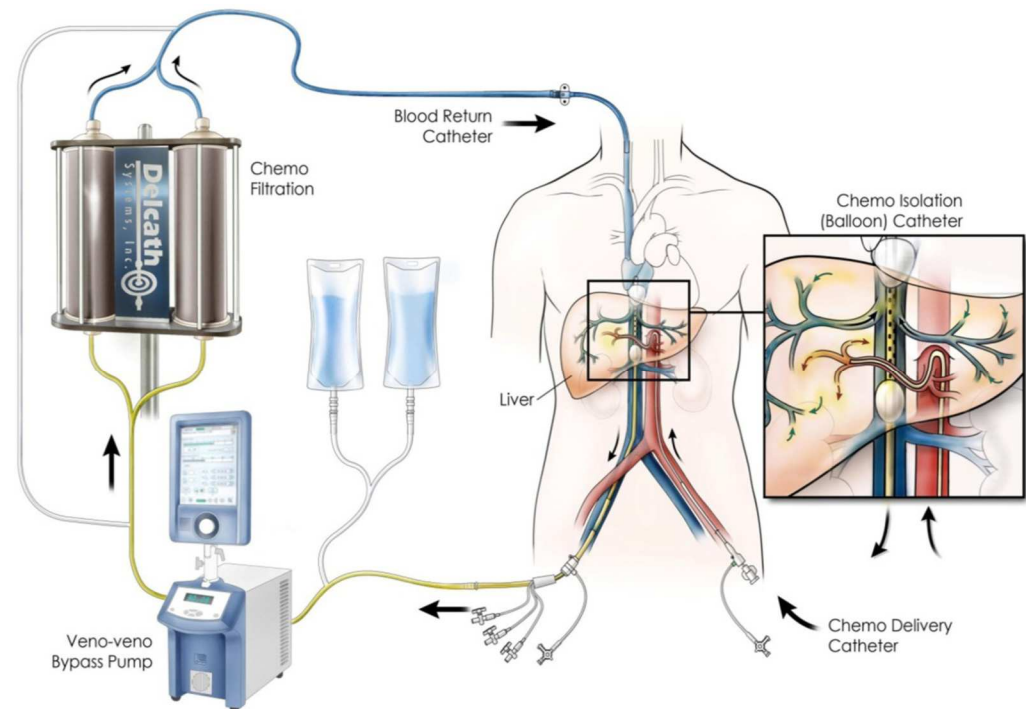
3.2.1 *Korte beschrijving*

Bij PHP wordt de lever geïsoleerd van de systemische circulatie met behulp van een dubbelballonkatheter (zie figuur 1). Vóór het isoleren van de lever wordt heparine toegediend om trombose te voorkomen. De katheter wordt ingebracht via de rechter vena femoralis en gepositioneerd in de vena cava inferior. Eén ballon wordt net boven de veneuze afvoer van de lever opgeblazen, de tweede ballon net daaronder. Tussen de ballonnen bevindt zich een segment met openingen wat op zijn beurt weer verbonden is met een pompsysteem en filter buiten het lichaam. Door de isolatie van de systemische circulatie kan een hoge dosis van het chemotherapeutikum melfalan worden toegediend aan de lever en wordt de systemische blootstelling aan het middel zo beperkt mogelijk gehouden. Het uiteindelijke doel hiervan is dat de levermetastasen met een optimale dosis behandeld worden waardoor de overleving van de patiënten toeneemt, zonder dat dit gepaard gaat met de complicaties zoals die beschreven zijn bij systemische toediening van dit middel.

Melfalan wordt via een tweede katheter in de arteria hepatica geïnjecteerd. Hierbij 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 arteria hepatica afhankelijk zijn. Door chemotherapie toe te dienen in de arteria hepatica kunnen de tumoren selectief behandeld worden met een hoge dosis zonder het gezonde leverweefsel overmatig te schaden. Via de levervenen komt het bloed vervolgens in de vena cava inferior terecht. Door de ballonnen kan dit bloed niet de systemische circulatie in. Via het segment met de openingen tussen de ballonnen komt het bloed in de extracorporele circulatie terecht en wordt het door de filters geleid. Deze filters scheiden het bloed van het chemotherapeutikum, waarna het bloed weer wordt teruggegeven via de vena jugularis. In 2012 is een nieuw filtersysteem ontwikkeld

waarmee de filter efficiëntie van 77% naar 86% is gestegen.¹⁴

De procedure duurt in totaal 3–4 uur en wordt uitgevoerd door een multidisciplinair team onder leiding van een interventieradioloog. De interventie is minimaal invasief en kan meerdere malen worden uitgevoerd.¹⁵



Figuur 1: Procedure PHP¹⁶

3.2.2

Werkingsmechanisme

Bij PHP wordt gebruik gemaakt van het chemotherapeuticum melfalan omdat het een hoog first-pass effect heeft (d.w.z. dat het middel al bij de eerste passage door de lever in hoge mate door de lever geklaard wordt).¹⁷ Melfalan is een alkylereend middel. Alkylereende middelen veroorzaken enkel- en/of dubbelstrengs breuken van DNA of dwarsverbindingen tussen de twee complementaire DNA-strengen en verstoren daardoor DNA-matrixfuncties, DNA-synthese en DNA-herstel. Dit remt de celdeling wat zorgt voor remming van de groei van tumoren of kan leiden tot regressie van tumoren.¹⁸ Door de lever te isoleren van de systemische circulatie met een dubbel ballon katheter en melfalan rechtstreeks in de arteria hepatica te injecteren, kan de lever aan een hoge dosis van dit middel worden blootgesteld, terwijl de systemische bijwerkingen in principe beperkt blijven.¹⁹

Een eerdere vorm van leverperfusie was 'isolated hepatic perfusion' (IHP). Voor IHP was een openbuikoperatie nodig, waardoor de behandeling met een hoge morbiditeit en mortaliteit gepaard ging. IHP kon bovendien maar één keer uitgevoerd worden. Hoewel onderzoeken een mogelijk gunstig effect op de overleving suggereerden (de mediane overleving van patiënten met levermetastasen van een uveamelanoom is <9 maanden, niet-vergelijkende onderzoeken toonden dat de overleving na behandeling met IHP ongeveer 12 maanden was), is het vanwege de hoge morbiditeit en mortaliteit geen standaardbehandeling geworden. Voor PHP is geen

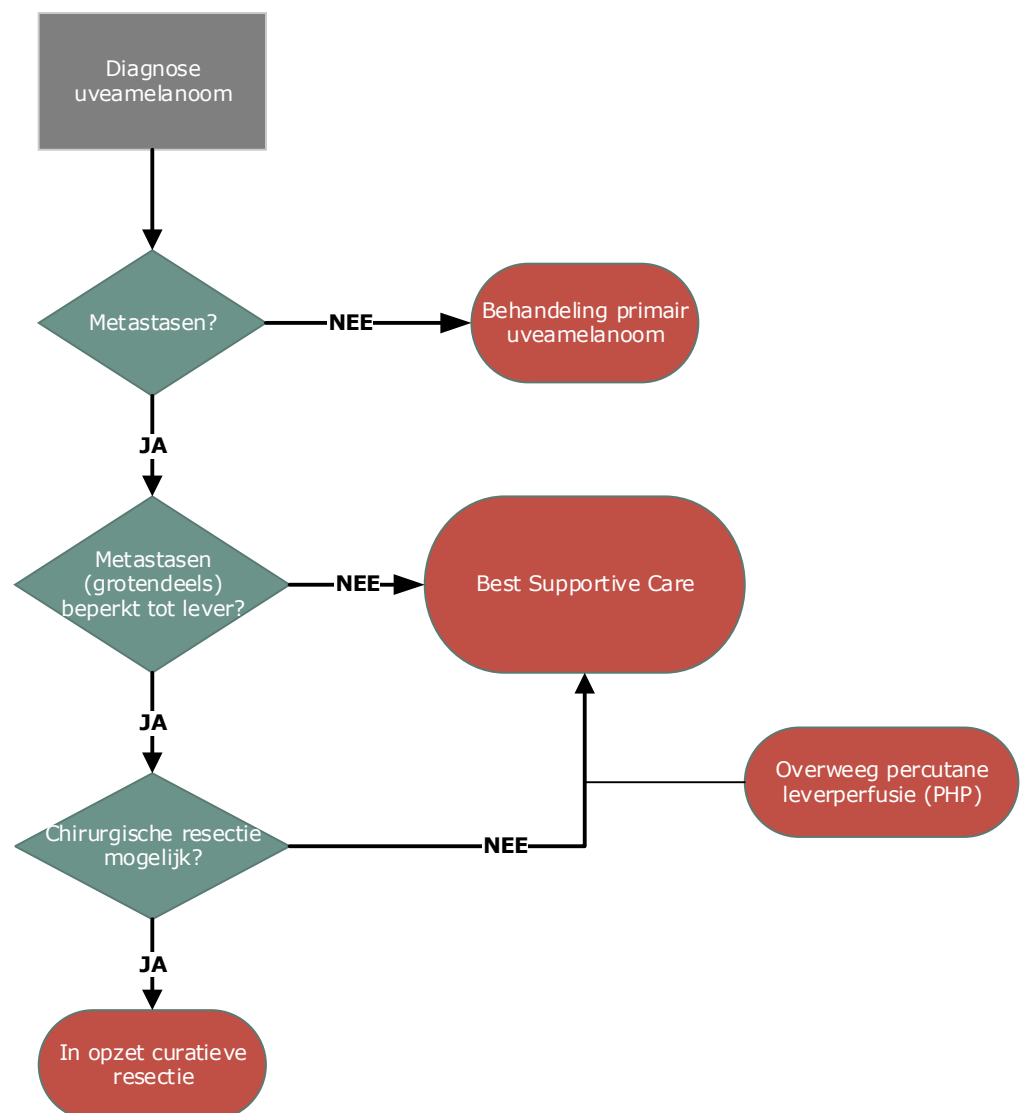
openbuikoperatie nodig; er wordt gestreefd naar een verlenging van de overleving zoals onderzoeken naar IHP suggereerden, maar met terugdringen van de morbiditeit en mortaliteit en de mogelijkheid om de behandeling meerdere keren te herhalen.

3.2.3 *Claim*

Volgens de fabrikant zou PHP leiden tot een langere overleving met een betere levenskwaliteit en zou er sprake zijn van minder systemische bijwerkingen vergeleken met andere behandelingen.

3.2.4 *Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling*

De standaardbehandeling voor patiënten met levermetastasen van een uveamelanoom bestaat uit BSC. In onderstaand schema is weergegeven wat in Nederland de voorgestelde positie van PHP binnen het behandelarsenaal is. PHP wordt specifiek ingezet bij patiënten met leverdominante metastasen van een uveamelanoom waarbij resectie van de metastasen niet mogelijk is.



Figuur 2: Positionering PHP

3.3 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen

In de Nederlandse Richtlijn Uveamelanoom (versie 1.0, 2017) zijn drie aanbevelingen opgenomen met betrekking tot de toepassing van PHP bij levermetastasen van het uveamelanoom:

- *"Bij patiënten met alleen levermetastasen moet percutane leverperfusie worden overwogen als regionale behandeling."*
- *"Percutane leverperfusie kan overwogen worden bij patiënten met alleen levermetastasen waarbij resectie niet mogelijk is."*
- *"Locoregionale behandeling van oligometastatische ziekte (dat wil zeggen wanneer metastasen beperkt zijn tot een enkel of beperkt aantal organen) moet overwogen worden. Dit kan chirurgie, stereotactische radiotherapie, andere vormen van ablatie of percutane leverperfusie omvatten."*

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

4.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel

De centrale vraag formuleren wij als PICO:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie;
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale en belangrijke uitkomsten.

Daarnaast bepalen wij:

- De minimale behandel en/of follow-up periode per uitkomst;
- De klinische relevantiegrens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

4.1.1 Scoping

We hebben een concept PICO inclusief minimale follow-up periode, klinische relevantiegrenzen en vragen met betrekking tot het passend onderzoeksprofiel voorgelegd aan relevante partijen (zie paragraaf 7.1). Naar aanleiding van deze consultatie is de controle-interventie van 'best available care' (een verzamelnaam voor mogelijke alternatieve behandelingen gericht tegen de tumor(en)) aangepast naar 'best supportive care' (behandeling gericht op symptoombestrijding en het bieden van zoveel mogelijk comfort), omdat dit de standaardbehandeling in Nederland beter reflecteert. De definitieve PICO wordt in paragraaf 4.1.2 weergegeven en de overwegingen met betrekking tot het passend onderzoeksprofiel worden in paragraaf 4.1.3 uiteengezet.

4.1.2 PICO

De PICO wordt weergegeven in tabellen 1, 2, en 3.

Tabel 1 Patiënt, interventie, controle-interventie

Patiënt	Interventie	Controle-interventie
Patiënten met tot de lever beperkte of leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van uveamelanoom	Percutane leverperfusie met melfalan	'Best supportive care' (BSC)*

* In Nederland is de standaardbehandeling in principe BSC. Naast BSC zijn er specifieke behandelingen die gegeven (kunnen) worden, zoals radioembolisatie. Deze worden in Nederland echter niet beschouwd als 'standaard'.

Tabel 2 Cruciale uitkomsten, follow-up en klinische relevantiegrenzen

Cruciale uitkomsten	Follow-up	Klinische relevantiegrenzen
Overleving	1 jaar*	HR _{sterfte} <0.70 en verschil in overleving ≥3 maanden
Kwaliteit van leven		Verschil >0.074 (EQ-5D) ³ of >10 punten (EORTC QLQ-C30) ⁴
Complicaties		RR <0.75

* Een follow-up van ten minste 1 jaar is nodig voor de uitkomstmaat overleving

Tabel 3 Belangrijke uitkomsten, follow-up en klinische relevantiegrenzen

Belangrijke uitkomsten	Follow-up	Klinische relevantiegrenzen
Progressievrije overleving	1 jaar	HR _{progressie} <0.70 en verschil in progressievrije overleving ≥3 maanden

4.1.3

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. De optimale studieopzet voor de centrale vraag van dit standpunt is een randomized controlled trial waarin PHP wordt vergeleken met BSC, en waarbij de effectbeoordelaars geblindeerd zijn, maar waarbij blindering van patiënten en behandelaars niet mogelijk is door niet te verhullen verschillen tussen de interventie en de controle-interventie.

Hierbij moet aangetekend worden dat patiënten met levermetastasen van een uveamelanoom een zeer slechte (fatale) prognose hebben die nu vooral palliatief behandeld worden. Het gaat hier dus om een rug-tegen-de-muur situatie waardoor randomiseren moeilijker, en daarmee minder goed haalbaar kan zijn. Indien er voor één of meerdere uitkomstmaten geen gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar zijn, worden daarom ook observationele studies meegenomen. Voor het beoordelen van de complicaties worden ook observationele studies gebruikt.

4.2

Zoeken en selecteren van de evidence

De zoekstrategie heeft tot doel gepubliceerde studies te vinden die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: de in de PICO gedefinieerde onderdelen, meting van tenminste één van de in de PICO gedefinieerde uitkomsten en een onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel. De effectiviteit van PHP is vaak onderzocht in groepen patiënten met levermetastasen van verschillende primaire tumoren. Alleen studies waarin minimaal 80% van de studiepopulatie bestaat uit patiënten met een uveamelanoom als primaire tumor worden geïnccludeerd daar waar het gaat om het bepalen van het effect van PHP op overleving, kwaliteit van leven en progressievrije overleving. Omdat we verwachten dat de complicaties van PHP gelijk zijn ongeacht de aard van de primaire tumor, wordt er voor deze uitkomstmaat geen ondergrens gehanteerd.

³ 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 Aug;14(6):1523-32.

⁴ Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998 Jan;16(1):139-44.

De zoekstrategie is uitgevoerd in oktober 2017. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 2.

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze zijn weergegeven in paragraaf 5.4.

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, middelmatig, 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.

Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van randomized controlled trials 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. Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport zijn de volgende checklists gebruikt:

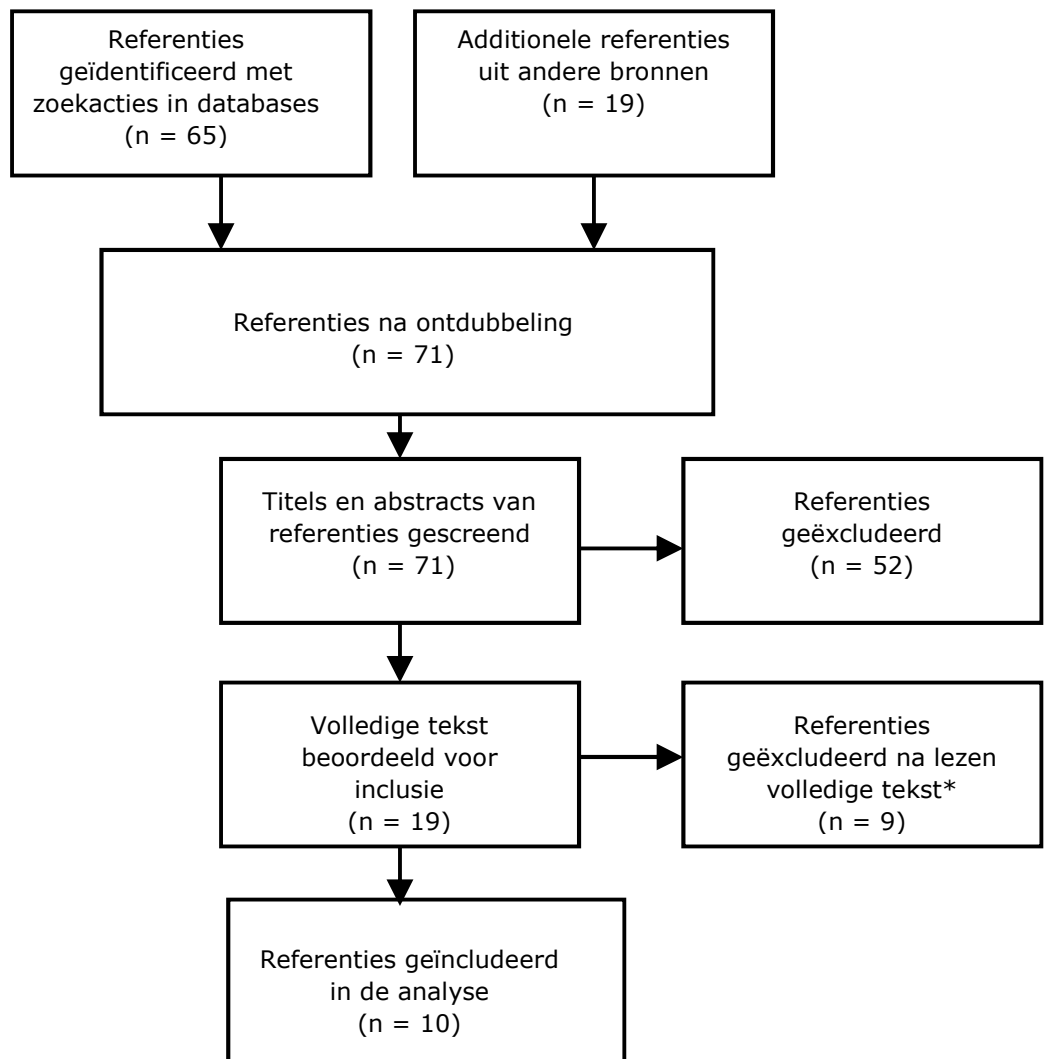
- Cochrane risk of bias tool²⁰
- Quality Appraisal Tool for Case Series²¹

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).¹

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

5.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie resulteerde in 65 referenties, waarvan 10 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer. De studies die zijn uitgesloten na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 3.



* Niet het gewenste studie design (n=8) of betrof een andere indicatie (n=1)

5.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er zijn 10 studies geïncludeerd: 1 randomized controlled trial (RCT) (Hughes 2015) waarin het effect van PHP met melfalan op overleving, complicaties en progressievrije overleving onderzocht is, en 1 case serie waarin het effect op kwaliteit van leven en complicaties gerapporteerd worden (Vogl 2017). Daarnaast zijn er 1 niet-gerandomiseerde, vergelijkende studie (Abbott 2017) en 7 case series

(Fitzpatrick 2014, Forster 2013, Kirstein 2017, Karydis 2017, Leede 2017, Pingpank 2005 en Vogl 2014) geïnccludeerd waarin complicaties gerapporteerd worden.

Hughes 2015

Dit betreft een multicenter RCT uit de Verenigde Staten. In deze studie werd PHP (n=44) vergeleken met best alternative care⁵ (BAC, n=49: systemische chemotherapie n=24, chemoembolisatie n=11, radioembolisatie n=3, combinatie systemische chemotherapie/embolisatie n=1, operatie n=1, supportieve care n=9) bij patiënten met tot de lever beperkte of lever-dominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom (n=83) of huidmelanoom (n=10). Er werd gekeken naar de uitkomstmaten overleving, complicaties en progressievrije overleving. Patiënten werden gevolgd tot hun overlijden. In deze studie was cross-over mogelijk voor patiënten in de BAC groep zodra er sprake was van ziekteprogressie: van de 49 patiënten uit de BAC groep werden er 25 alsnog behandeld met PHP. Belangrijk hierbij te vermelden is dat alleen relatief gezonde patiënten in aanmerking kwamen voor cross-over. In totaal zijn er 70 patiënten met PHP behandeld. Complicaties zijn alleen beschreven voor patiënten die behandeld werden met PHP.

Vogl 2017

Dit is een retrospectieve case series uit Duitsland waarin alle patiënten met een naar de lever gemetastaseerd uveamelanoom die tussen januari 2012 en december 2016 met PHP waren behandeld werden geïnccludeerd. Er zijn in totaal 18 patiënten –uit 7 verschillende ziekenhuizen– geïnccludeerd. Kwaliteit van leven werd gemeten met een niet-gevalideerde vragenlijst bestaande uit 2 vragen met score mogelijkheden van 1 tot 4 punten. De vragenlijst werd op één tijdstip (6 weken na de behandeling) ingevuld. De vragen betroffen de huidige kwaliteit van leven en een beoordeling van de verandering van de kwaliteit van leven ten opzichte van voorafgaand aan de behandeling. Zes van de 18 geïnccludeerde patiënten hebben de vragenlijst ingevuld. Complicaties die optraden tot 30 dagen na PHP zijn voor alle patiënten gerapporteerd.

Abbott 2017, Fitzpatrick 2014, Forster 2013, Kirstein 2017, Karydis 2017, Leede 2017, Pingpank 2005 en Vogl 2014

Deze studies betreffen 1 niet-gerandomiseerde, vergelijkende studie waarin PHP werd vergeleken met radioembolisatie en chemoembolisatie, en 6 case series waarin complicaties na PHP gerapporteerd worden. Vier van deze studies zijn uitgevoerd in de Verenigde Staten, 2 in Duitsland, 1 in Engeland en 1 in Nederland. Het aantal geïnccludeerde patiënten liep uiteen van 5 tot 51. In één van de studies zijn alleen patiënten geïnccludeerd met een uveamelanoom als primaire tumor, in de andere studies zijn ook patiënten met bijvoorbeeld een huidmelanoom als primaire tumor geïnccludeerd. Er worden complicaties op korte termijn (variërend van tijdens de procedure, tot 24 of 72 uur na de procedure) en op langere termijn gerapporteerd. Enkele patiënten zijn geïnccludeerd in meerdere studies (zie bijlage 4).

Bijlage 4 geeft een overzicht van de kenmerken van de geïnccludeerde studies.

5.3 Effecten interventie

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence profiel*, zie verderop in deze paragraaf. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5.

⁵ Best alternative care (BAC) is een verzamelnaam voor mogelijke alternatieve behandelingen gericht tegen de tumor(en). Dit in tegenstelling tot best supportive care (BSC) dat als doel symptoombestrijding en het bieden van zoveel mogelijk comfort heeft.

Cruciale uitkomsten

Overleving

Overleving werd gemeten in één RCT. De mediane overleving in de interventiegroep (PHP) was 10.6 maanden (95% CI: 6.9–13.6) en in de controlegroep (BAC, incl. supportive care) 10.0 maanden (95% CI: 6.0–13.1). De hazard ratio voor overlijden was 0.920 (95% CI: 0.524–1.615). Het is zeer waarschijnlijk dat deze uitkomst beïnvloed is door het feit dat cross-over van de BAC groep naar de PHP groep mogelijk was. Om deze reden is het risico op bias in deze studie als zeer ernstig beoordeeld. Daarnaast is er sprake van onnauwkeurigheid (de klinische relevantiegrens wordt doorkruist en het aantal onderzochte patiënten is klein), waardoor de kwaliteit van de evidence als zeer laag is beoordeeld.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd gemeten in één case series. Zes van de in totaal 18 onderzochte patiënten beoordeelden hun kwaliteit van leven na PHP met een gemiddelde score van 3.6 (score mogelijkheden 1 tot 4). De vraag of de kwaliteit van leven veranderd was na de behandeling had een gemiddelde score van 2.3 (score mogelijkheden 1 tot 4). Er is geen vergelijking gemaakt met patiënten die niet met PHP zijn behandeld. De kwaliteit van de evidence is zeer laag. Wij kunnen geen conclusie trekken over verbetering van de kwaliteit van leven na PHP ten opzichte van BSC.

Complicaties

Complicaties werden gemeten in één RCT en 9 observationele studies. In de RCT zijn in totaal 70 patiënten behandeld met PHP, inclusief de patiënten in de controlegroep (BAC, incl. supportive care) die na progressie van ziekte PHP ontvingen. Complicaties zijn alleen voor deze 70 patiënten gerapporteerd.

Bij 24 van deze 70 patiënten is de behandeling met PHP gestaakt vanwege complicaties en 4 patiënten zijn overleden als gevolg van de behandeling: 2 patiënten zijn overleden als gevolg van beenmergsuppressie, 1 als gevolg van leverfalen en 1 als gevolg van een maagperforatie.

Tijdens en tot 72 uur na de procedure traden bij 63 van de 70 (90%) patiënten complicaties op. De volgende complicaties werden gerapporteerd als gevolg van cardiale toxiciteit (n=12): verhoogd troponine (n=6), sinustachycardie (n=2), myocard infarct (n=1), atriumfibrilleren (n=1), pericardiale effusie (n=1) en ventriculaire tachycardie (n=1). Er was ook sprake van complicaties die het centrale zenuwstelsel betroffen, namelijk: cerebrale ischemie (n=1) en facialisparesis (n=1). Daarnaast werden tijdens deze periode de volgende graad 3-4 complicaties gerapporteerd:

- trombocytopenie (74.3%)
- anemie (60.0%)
- verlaagd albumine (37.1%)
- verlengde aPTT (25.7%)
- verlaagd calcium (22.9%)
- verhoogde INR (20.0%)
- verhoogd ASAT (20.0%)
- verhoogd bilirubine (10.0%)
- neutropenie (4.3%)

In de periode van 72 uur tot 30 dagen na de behandeling of tot de volgende PHP behandeling, traden bij 64 van de 70 patiënten (91.4%) complicaties (meestal graad 3-4) op, te weten:

- neutropenie (85.7%), koorts bij neutropenie (17.1%)
- trombocytopenie (80.0%)
- anemie (62.9%)
- verhoogd bilirubine (14.3%)
- verhoogd ASAT (10.0%)
- verlaagd albumine (5.7%)
- verhoogde INR (1.4%).

Zeldzame complicaties waren: veneuze trombose, acute cholecystitis en ulcus duodeni. Het is onduidelijk bij hoeveel patiënten deze complicaties voorkwamen.

Aangezien de complicaties alleen voor de met PHP behandelde patiënten zijn gerapporteerd, wordt deze studie voor de uitkomstmaat complicaties als éénarmige studie beschouwd. Gezien de aard en het doel van BSC (m.n. gericht op symptoombestrijding en bieden van zoveel mogelijk comfort) kan aangenomen worden dat als deze patiënten in plaats van PHP BSC hadden ontvangen, zij geen of slechts geringe bijwerkingen of complicaties van deze ondersteunende behandeling zouden hebben gerapporteerd. Daarom volstaat in dit geval een éénarmige studie en start de kwaliteit van de evidence als redelijk. Er zijn vervolgens geen redenen die leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence.

Een overzicht van de gerapporteerde complicaties in de observationele studies is te vinden in bijlage 4. Ook in de observationele studies worden veel complicaties, die (zeer) ernstig kunnen zijn, gerapporteerd.

Belangrijke uitkomsten

Progressievrije overleving

Progressievrije overleving werd gemeten in één RCT. PHP leidt waarschijnlijk tot een klinische relevante verlenging van de progressievrije overleving in vergelijking met BAC (incl. supportive care). De mediane progressievrije overleving in de interventiegroep was 5.4 maanden (95% CI: 3.4–8.1) versus 1.6 maanden (95% CI: 1.5–2.3) in de controlegroep. De hazard ratio voor progressie was 0.404 (95% CI: 0.252–0.648). Deze uitkomst wordt niet beïnvloed door cross-over van de BAC groep naar de PHP groep; cross-over vond immers plaats nadat er sprake was van progressie. De kwaliteit van de evidence is redelijk; er is sprake van enig risico op bias.

GRADE evidence profiel

Beoordeling van kwaliteit							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	PHP	BAC	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overleving												
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig ^b	zeer ernstig ^c	niet gevonden	24/44 (54.5%) # sterfgevallen	25/49 (51.0%) # sterfgevallen	HR_{sterfte} 0.920^d (0.524 tot 1.615)	29 minder per 1.000 (van 174 meer tot 198 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (follow up: 6 weken)												
1	observationale studies	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^f	niet gevonden	Kwaliteit van leven werd in 6 van de 18 met PHP behandelde patiënten gemeten met een niet-gevalideerde vragenlijst. Zes patiënten beoordeelden hun kwaliteit van leven na PHP met een gemiddelde score van 3.6. De vraag of hun kwaliteit van leven veranderd was na de behandeling had een gemiddelde score van 2.3.			⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Complicaties ^g (follow up: 30 dagen)												
1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	- 4/70 (6%) patiënten overleden als gevolg van PHP: beenmergsuppressie (n=2, neutropenie en streptokokken sepsis), leverfalen (n=1) en maagperforatie (n=1) - Behandeling met PHP gestaakt bij 24/70 (34%) patiënten vanwege complicaties - Tijdens en tot 72 uur na PHP traden bij 63/70 (90%) patiënten complicaties op, waaronder cardiale (n=12) en centraal zenuwstelsel (n=2) complicaties - In de periode van 72 uur tot 30 dagen na de behandeling of tot de volgende behandeling, traden bij 64/70 (91%) patiënten complicaties (meestal graad 3-4) op - Zeldzame complicaties waren: veneuze trombose, acute cholecystitis en ulcus duodeni. Het is onduidelijk bij hoeveel patiënten deze complicaties voorkwamen - Complicaties in de controlegroep zijn niet gerapporteerd			⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL	
Progressievrije overleving												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^h	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	32/44 (72.7%) # patiënten met progressie	43/49 (87.8%) # patiënten met progressie	HR_{progressie} 0.404ⁱ (0.252 tot 0.648)	306 minder per 1.000 (van 134 minder tot 467 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

CI: confidence interval; **HR:** hazard ratio; **BAC:** best alternative care; **BSC:** best supportive care

- Randomisatie en allocation concealment niet beschreven. Blinding behandelaar en patiënt is niet mogelijk. Er is sprake van cross-over van de controlegroep naar de interventiegroep.
- In deze studie krijgt de controlegroep BAC, niet BSC. De effectiviteit van de behandelingen die onder BAC vallen is niet aangetoond, we verwachten daarom niet dat dit de resultaten vertekent. Indien 1 of meer van deze behandelingen toch enigszins effectief zijn, dat dit zou leiden tot een onderschatting van het effect van PHP. Daarom is downgraden voor indirect bewijs hier niet nodig.
- Doorkruising klinische relevantiegrens, zeer breed betrouwbaarheidsinterval en klein aantal onderzochte patiënten.
- Mediane overleving in maanden: PHP: 10.6 [95% CI: 6.9–13.6], BAC: 10.0 [95% CI: 6.0–13.1].
- De inclusie was incompleet, slechts 6 van de 18 patiënten hebben de vragenlijst ingevuld.
- Het gaat om een zeer klein aantal patiënten.
- Ook in observationale studies worden complicaties, die (zeer) ernstig kunnen zijn, beschreven bij een aanzienlijk aantal patiënten. Zie bijlage 4.
- Randomisatie en allocation concealment niet beschreven. Blinding behandelaar en patiënt niet mogelijk. Klein aantal onderzochte patiënten. Bij elkaar met 1 level gedowngrade.
- Mediane progressievrije overleving in maanden: PHP: 5.4 [95% CI: 3.4–8.1], BAC: 1.6 [95% CI: 1.5–2.3].

5.4 Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Standpunten buitenlandse zorgverzekeraars

De National Health Service (NHS, Verenigd Koninkrijk) stelt in 2016 dat er zeer beperkte evidence bestaat voor de effectiviteit van PHP bij de behandeling van levermetastasen van het uveamelanoom. De studies waarin de interventie wordt onderzocht zijn klein en veelal ontbreekt een controlegroep. Ook de evidence voor de veiligheid van de behandeling is zeer beperkt. De NHS concludeert daarom dat er onvoldoende evidence is om PHP routinematig toe te passen bij deze indicatie.²²

Buitenlandse richtlijnen

In een consensusdocument uit 2016 van oncologisch chirurgen, radiotherapeuten, medische oncologen en dermatologen over de behandeling van het uveamelanoom wordt PHP niet genoemd als mogelijke behandeling van levermetastasen.²³ Dit geldt ook voor een richtlijn voor de behandeling van het uveamelanoom van Alberta Health Services (Canada).²⁴

In de uveamelanoom richtlijn van The National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Verenigd Koninkrijk) wordt aangegeven dat regionale of systemische behandelingen overwogen kunnen worden bij patiënten met leverdominante metastasen waarbij resectie niet mogelijk is. PHP wordt beschouwd als een interventie die nog in ontwikkeling is ("emerging").²⁵

Lopende klinische studies

Op dit moment wordt er in de Verenigde Staten een studie uitgevoerd naar de effectiviteit van PHP bij patiënten met leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom.²⁶ Het betreft een niet-vergelijkende studie waarin naar verwachting 80 patiënten zullen worden geïncludeerd. De primaire uitkomstmaat is het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR), de secundaire uitkomstmaten zijn duur van de response, percentage ziektecontrole (disease control rate), overleving en progressievrije overleving. Daarnaast worden er nog 10 uitkomsten gemeten, waaronder kwaliteit van leven. Patiënten worden gevolgd tot hun overlijden. De studie wordt naar verwachting in juni 2020 afgerond.

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten

6.1.1 *Claim*

PHP zou kunnen worden ingezet bij patiënten met tot de lever beperkte of leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom. Volgens de fabrikant zou PHP leiden tot een langere overleving met een betere levenskwaliteit en zou er sprake zijn van minder systemische bijwerkingen dan andere potentiële behandelingen. De standaardbehandeling voor deze groep patiënten is in Nederland nu in principe BSC.⁶

6.1.2 *Positionering PHP*

Er zijn op dit moment geen curatieve behandelopties voor patiënten met niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom. Deze patiënten hebben een zeer slechte (fatale) prognose en worden nu vooral palliatief behandeld, oftewel zij ontvangen BSC. PHP is een mogelijk beter alternatief voor BSC in deze patiëntengroep. PHP behelst een niet-invasieve behandeling waarbij de lever geïsoleerd wordt van de systemische circulatie waardoor levermetastasen met een hoge dosis chemotherapie (melfalan) behandeld kunnen worden met een relatief beperkte systemische belasting. De verwachting is dat PHP leidt tot een verlenging van de overleving, en een ook betere levenskwaliteit, zonder dat het gepaard gaat met ernstige complicaties.

6.1.3 *Effectiviteit*

Er is één RCT uitgevoerd waarin geen aanwijzingen zijn gevonden voor een betere overleving na behandeling met PHP ten opzichte van behandeling met BAC (incl. supportive care). Daarnaast vonden wij één case series waarin kwaliteit van leven na behandeling met PHP is onderzocht. De kwaliteit van de evidence voor beide uitkomstmaten is als zeer laag beoordeeld. We kunnen daarom niet concluderen dat PHP leidt tot een langere overleving en een betere kwaliteit van leven ten opzichte van BSC. Complicaties tijdens en na behandeling met PHP zijn onderzocht in één RCT en 9 observationele studies. Zij komen vaak voor en zijn soms (zeer) ernstig. Complicaties zijn niet beschreven voor BSC. Gezien de aard en het doel van deze ondersteunende behandeling (m.n. gericht op symptoombestrijding en het bieden van zoveel mogelijk comfort) kan aangenomen worden dat dit tot geen of slechts geringe bijwerkingen of complicaties leidt, en daarmee dat PHP tot meer complicaties en bijwerkingen leidt dan BSC. De kwaliteit van de evidence voor deze uitkomstmaat is redelijk.

6.1.4 *Overige overwegingen*

Op dit moment wordt er in de Verenigde Staten een studie uitgevoerd naar de effectiviteit van PHP bij patiënten met leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom.²⁷ Het betreft oorspronkelijk een RCT die vanwege achterblijvende patiënt inclusie omgezet is naar een niet-vergelijkende studie waarin naar verwachting 80 patiënten zullen worden geïncludeerd. Overleving, progressievrije overleving, complicaties en kwaliteit van leven zullen worden gemeten.

⁶ Naast BSC zijn er andere behandelingen die gegeven (kunnen) worden, zoals radioembolisatie. Deze worden in Nederland echter niet beschouwd als 'standaardbehandeling'.

Een tweede overweging is dat in buitenlandse richtlijnen en standpunten van buitenlandse zorgverzekeraars PHP wordt beschouwd als een interventie die nog nader onderzocht moet worden voordat deze routinematig toegepast kan worden. Dit in tegenstelling tot de Nederlandse uveamelanoom richtlijn waarin staat dat PHP overwogen moet worden bij patiënten met levermetastasen.

6.1.5 *Afweging relevante aspecten*

Een gunstig effect van PHP op overleving is niet aangetoond. Wel is er waarschijnlijk een klein relevant effect op de progressievrije overleving (5.4 maanden in met PHP behandelde patiënten versus 1.6 maanden in de controlegroep). Dat betekent dat de tumor 3.8 maanden langer niet groeit. Onduidelijk is of de patiënt daar wat aan heeft. Om van meerwaarde voor de patiënt te kunnen spreken, is van belang dat de patiënt door de interventie langer leeft, of in ieder geval tijdens de periode zonder tumorprogressie voldoende kwaliteit van leven ervaart. Dat PHP het leven van de patiënt kan verlengen is niet aangetoond. Het effect van PHP op de kwaliteit van leven van patiënten is ook niet aangetoond. Tegelijk hebben studies laten zien dat complicaties na PHP regelmatig voorkomen en soms (zeer) ernstig zijn. Hierdoor kan niet worden vastgesteld of de kans op een aantal maanden zonder tumorgroei de patiënt tot voordeel is, of juist een reëel risico op verlies van kwaliteit van leven betekent. De meerwaarde van PHP ten opzichte van 'best supportive care', voor patiënten met niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom, is op dit moment niet aangetoond.

6.2 **Conclusie**

Wij concluderen dat PHP niet beschouwd kan worden als een effectieve behandeling bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom. Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat PHP bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

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 beoordelingsproces geconsulteerd, te weten:

- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO) / Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (MDL)
- Stichting Melanoom
- Vereniging OOG in OOG
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties / Patiëntenbeweging levenmetkanker

7.1.1 Voortraject

We hebben een concept van de PICO voorgelegd aan de genoemde partijen. Na de scoping is de definitieve PICO vastgesteld, die we hebben weergegeven in paragraaf 4.1.2. De voornaamste verandering ten opzichte van de geconsulteerde PICO is dat progressievrije overleving in de definitieve PICO is toegevoegd als belangrijke uitkomstmaat. Na het uitvoeren van de literatuurreview en het beoordelen van de relevante onderzoeksresultaten hebben wij een conceptrapport geschreven dat opnieuw ter consultatie is voorgelegd aan de genoemde partijen.

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

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

- NVMO
- NVvR/NVIR
- MDL
- De patiëntenverenigingen (gezamenlijke reactie)

De reacties zijn bijgevoegd in bijlage 6. Hieronder wordt ingegaan op de hoofdlijnen van de reacties.

Reactie van NVMO en NVvR/NVIR:

Aangezien de reacties van de NVIR/NVvR en de NVMO grotendeels overeenkomen hebben we deze reacties samen op hoofdlijnen samengevat en voorzien van een reactie:

1. *Het verschil in hepatic- en overall-progression free survival tussen therapie- en controle-groep is in de studie van Hughes et al. groot, significant en niet toe te schrijven aan zaken anders dan de therapie.*

Antwoord van Zorginstituut: Er wordt inderdaad een klinisch relevante verlenging van de (h)PFS gevonden. Echter, omdat er geen gegevens zijn over de kwaliteit van leven tijdens deze extra maanden zonder tumorprogressie, kunnen wij niet concluderen dat PHP leidt tot meerwaarde voor de patiënt.

2. *Oculair melanoom is een zeer zeldzame ziekte, waardoor het verrichten van grote gerandomiseerde studies moeilijk is. Out-of-study cross-over zou het resultaat van de FOCUS trial kunnen beïnvloeden.*

Antwoord van Zorginstituut: Inmiddels is inderdaad bekend gemaakt dat de studieopzet van de FOCUS trial gewijzigd is. Mogelijk kan deze studie desondanks bruikbare informatie opleveren over de kwaliteit van leven van patiënten die d.m.v. PHP zijn behandeld.

3. *Gezien het beschikbare bewijs voor de effectiviteit van PHP bij hepatogene metastasen van oculair melanoom hebben centra in Nederland besloten niet te participeren in de FOCUS trial vanwege ethische bezwaren.*

Antwoord van Zorginstituut: Onderzoek wijst weliswaar op een gunstig effect op de progressievrije overleving, maar het is onduidelijk of de extra maanden zonder tumorprogressie met voldoende levenskwaliteit doorgebracht kunnen worden. Het is noodzakelijk dat dit eerst aangetoond wordt voordat de behandeling kan worden vergoed vanuit het basispakket.

4. *Gezien de beperkingen die gelden voor het uitvoeren van een gerandomiseerde studie bij patiënten met levermetastasen van een oculair melanoom, moet meer waarde worden toegekend aan cohortstudies, waaronder Karydis et al. en een fase 2 studie van het LUMC.*

Antwoord van Zorginstituut: De studie van Karydis et al. beschrijft inderdaad de responspercentages, progressievrije overleving en overleving na behandeling met PHP. Echter, de gevonden mediane overleving van 15.3 maanden is weliswaar langer dan de in de literatuur gerapporteerde mediane overleving van 2 tot 12 maanden²⁸ en <9 maanden²⁹, maar dit verschil zou mogelijk (deels) het resultaat van (selectie)bias kunnen zijn. De auteurs geven zelf een aantal mogelijke verklaringen voor het verschil met eerdere studies:

- "This apparent improvement may be partly attributable to differences in patient selection" (bijvoorbeeld minder patiënten met extra-hepatische ziekte)
- "Another possibility relates to the recent advent of immunotherapy such as anti-PD-1 and anti-CTLA-4 agents" en "In our series 31 (60.7%) of the patients went on to receive immunotherapy after completing a course of PHP"
- " 'stage migration'-like effect due to selection of patients with earlier disease. Historically presentation was late and driven by chance findings [...]. There has been increased recognition of the importance of early diagnosis and routine biannual liver imaging in high-risk patients is now considered standard practice"

Deze vormen van bias spelen mogelijk ook een rol bij de andere genoemde niet-vergelijkende cohortstudies. Daarom is nader gerandomiseerd onderzoek met een controlegroep nodig om een betrouwbaardere schatting van het effect op de (progressievrije) overleving te verkrijgen.

5. *De NVMO stelt voorwaardelijke toelating tot het basispakket voor als mogelijkheid.*

Antwoord van Zorginstituut: Het staat de onderzoekers vrij om een aanvraag voor de 'Subsidieregeling veelbelovende zorg sneller bij de patiënt' (de opvolger van Voorwaardelijke Toelating) in te dienen. Hierbij moet opgemerkt worden dat bij deze regeling de voorwaarde voor vergoeding van zorgkosten in het algemeen bestaat uit het verrichten van vergelijkend onderzoek waarvan de resultaten uiteindelijk een pakketbeslissing mogelijk zullen maken. Afgaande op de reacties van partijen wordt een vergelijkend onderzoek niet als reële optie beschouwd.

Reactie van de patiëntenverenigingen:

De patiëntenverenigingen (Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, Stichting melanoom, Vereniging OOG in OOG) hebben een gezamenlijke reactie opgesteld. We hebben de reactie op hoofdlijnen samengevat en voorzien van een reactie:

1. *Verder onderzoek in Nederland is moeilijk vanwege het kleine aantal patiënten dat voor deze behandeling in aanmerking komt. Daarnaast is het de vraag of een RCT waarbij cross-over naar PHP voor de niet-responderende en relapse patiënten in de controle arm verboden is (om overall survival als evalueerbaar eindpunt veilig te stellen) door METCs goedgekeurd gaat worden. Het lijkt niet onaannemelijk dat ook in de FOCUS trial patiënten die met relapse of progressieve ziekte op de controle arm van de studie gehaald worden alsnog voor PHP in aanmerking komen.*

Antwoord van Zorginstituut: Zolang de meerwaarde van een behandeling onduidelijk is, dient eerst verder onderzoek plaats te vinden alvorens de behandeling als reguliere zorg aan te bieden. Zie ook ons antwoord op punt 3 van NVIR/NVvR en NVMO.

2. *In de studie van Hughes et al. is een verlenging van PFS aangetoond van 3,8 maanden (HR 0,4). Om ethisch begrijpelijke redenen was in deze studie cross-over toegestaan en ontving 50% (25/49) van de patiënten in de controle arm bij verdere progressie van de ziekte alsnog PHP, waarmee de validiteit van OS als eindpunt ter discussie staat. Wij vinden dan ook dat PFS de eindmaat in deze studie moet zijn en die is wel degelijk in het voordeel van PHP.*

Antwoord van Zorginstituut: Inderdaad concludeert het Zorginstituut op basis van de studie van Hughes et al. dat PHP waarschijnlijk leidt tot een verlenging van de progressievrije overleving. Echter, omdat onduidelijk is of de extra maanden zonder tumorprogressie met voldoende levenskwaliteit doorgebracht kunnen worden, en omdat complicaties na PHP veelvoorkomend en soms (zeer) ernstig zijn, vinden wij dat op basis van de op dit moment beschikbare evidence nog onvoldoende vaststaat dat de balans tussen de positieve effecten en negatieve effecten gunstig uitvalt.

3. *De behandeling gaat gepaard met bijwerkingen, maar in tegenstelling tot bijwerkingen van systemische therapie zijn deze bijwerkingen veel meer van tijdelijke aard. Deze vergelijkende gegevens uit de RCT worden onterecht in het ZINL rapport niet benoemd. Voor QOL zijn geen data beschikbaar. De ervaring van de leden van onze organisatie die deze therapie hebben ondergaan leert ons dat de nadelige gevolgen van de therapie tijdelijk (2-3 weken) zijn. Daarna hebben de patiënten een goed kwaliteit van leven. Bij systemische therapie is de QOL veel langer verlaagd.*

Antwoord van Zorginstituut: De studie van Hughes et al. rapporteert (ernstige) bijwerkingen in de meerderheid van de patiënten die behandeld zijn met PHP. Dit wordt ondersteund door de resultaten van observationele studies. Patiënten met levermetastasen van een uveamelanoom worden in het algemeen (buiten studieverband) niet behandeld met systemische therapie, en daarom heeft een dergelijke vergelijking geen plaats in de huidige beoordeling. Kwaliteit van leven is inderdaad een belangrijke uitkomst. Wij moeten ons bij de beoordeling baseren op gepubliceerde gegevens van groepen patiënten en kunnen individuele ervaringen, die mogelijk een vertekend (te rooskleuring of in andere gevallen juist te negatief) beeld geven, niet meenemen.

4. *ZINL betoogd dat in de studie slechts weinig patiënten zijn geïncludeerd, maar hierbij wordt onvoldoende rekening gehouden met de zeldzaamheid van deze aandoening.*

Antwoord van Zorginstituut: Inderdaad is de studie gezien de zeldzaamheid van de tumor als relatief groot te beschouwen. Toch is voor de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs het absolute aantal onderzochte patiënten van belang, omdat een kleiner aantal patiënten altijd tot meer onnauwkeurigheid en onzekerheid leidt dan een groter aantal patiënten.

5. *Alhoewel het ZINL regelmatig aangeeft ook andere gegevens dan RCTs als bewijs mee te nemen lezen we in het rapport niets over de 33 patiënten die in onderzoeksverband in het LUMC Leiden behandeld zijn. De resultaten van deze fase II studie laten in 33 patiënten een vergelijkbare mediane PFS zien (7.9 maanden met een range van 1.4-31.5). In deze studie zijn ook mediane overall survival data gerapporteerd: 15.8 maanden (range 7-47.4).*

Antwoord van Zorginstituut: Inderdaad zijn bovengenoemde resultaten veelbelovend. Wij zijn echter van mening dat voor voldoende vertrouwen in een effect van PHP op overleving en kwaliteit van leven een vergelijkend onderzoek nodig is.

Reactie van MDL:

De Nederlandse vereniging van maag-darm-leverartsen geeft aan de conclusie van het Zorginstituut dat de interventie op dit moment niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk te onderschrijven.

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt en zowel de schriftelijke als de in de gesprekken ontvangen reacties van partijen voor advies voorgelegd aan de WAR. De WAR adviseerde negatief. PHP met melfalan bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom voldoet niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Er wordt weliswaar een kleine maar klinisch relevante verlenging van de PFS gevonden, maar dit afgezet tegen het feit dat er ernstige bijwerkingen kunnen optreden en dat er geen gegevens van goede methodologische kwaliteit over de kwaliteit van leven zijn, maakt dat de meerwaarde van PHP voor patiënten met niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom op dit moment nog niet aangetoond is.

7.3

Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 – dat percutane leverperfusie met melfalan bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van een uveamelanoom niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat de interventie bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

8 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

8.1 **Bevoegdheid minister**

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het basispakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel is van het verzekerde pakket.

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport *Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket*.⁷

8.2 **Komt de interventie voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?**

Aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – hebben wij beoordeeld of deze interventie niet geschikt lijkt voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.⁸

De voorwaarde voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket bestaat uit het verrichten van onderzoek waarvan de resultaten uiteindelijk een pakketbeslissing mogelijk zullen maken. In het algemeen is hiervoor vergelijkend onderzoek nodig waarin de effectiviteit van de te onderzoeken interventie (in dit geval PHP) afgezet wordt tegen de effectiviteit van de huidige standaardbehandeling (in dit geval best supportive care). Afgaande op de reacties van partijen wordt een vergelijkend onderzoek niet als reële optie beschouwd.

Het staat de onderzoekers vrij om een aanvraag voor de 'Subsidieregeling veelbelovende zorg sneller bij de patiënt' (de opvolger van Voorwaardelijke Toelating) in te dienen. Hierbij geldt dat er onderzoek voorgesteld dient te worden waarmee een pakketbeslissing genomen kan worden.

⁷ De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut www.zorginstituutnederland.nl.

⁸ Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website www.zorginstituutnederland.nl.

9 Consequenties voor de praktijk

9.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Voor PHP bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom is zorgactiviteitcode 035283 aangemaakt. De aanspraakcode is 2601.

9.2 Financiële paragraaf

Voor de berekening van de kosten gaan wij er vanuit dat er in Nederland 70 tot 80 patiënten zijn per jaar die in aanmerking komen voor PHP bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom. Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van een geschat bedrag van € 30.000 per ingreep³⁰. Op basis van voorgaande gegevens liggen de kosten van de behandeling tussen de € 2,1 miljoen (70 patiënten x € 30.000) en € 2,4 miljoen (80 patiënten x € 30.000) per jaar. In deze kosten zijn eventuele complicaties en de indirecte kosten niet meegenomen.

Het oordeel dat PHP bij levermetastasen van het uveamelanoom geen te verzekeren prestatie is, betekent dat de geschatte kosten van maximaal € 2,4 miljoen per jaar niet ten laste komen van het basispakket.

9.3 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties volgen over de effectiviteit en veiligheid van PHP bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zullen wij een herbeoordeling overwegen.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Sjaak Wijma



Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

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

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:
a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden;
[...]

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.
[...]

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

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

Bijlage 2 – Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

De zoekstrategie is uitgevoerd in Pubmed vanaf de start van de database tot oktober 2017. De volgende zoektermen zijn gebruikt: (("Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion"[Mesh] AND "Liver Neoplasms/secondary"[Mesh]) OR chemosaturation OR "percutaneous hepatic perfusion" OR CS-PHP[tiab]) AND (melanoma*[tiab] OR melanoma[mesh]).

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusiecriteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

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

- systematische reviews of meta-analyses die voldoen aan de opgestelde PICO in paragraaf 4.1.2;
- vergelijkende studies die voldoen aan de opgestelde PICO in paragraaf 4.1.2;

Criteria voor exclusie van studies zijn:

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

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten over PHP: NICE, KCE, AETNA, CIGNA, IQWIG, HAS, LBI.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen: GIN (database), Dynamed (database), NCG, AWMF, Oncoline, NCCN, Pubmed (database).

In het trialregister is met de volgende zoektermen gezocht naar lopende klinische trials: Percutaneous Hepatic Perfusion, uveamelanoma, lever metastasis.

Bijlage 3 – Uitgesloten studies

	Studies	Toelichting/Opmerkingen
1	Feldman 2004	Niet-systematische review
2	Glazer 2017	Niet-systematische review
3	Han 2011	Niet-systematische review
4	Puijpe 2015	Niet-systematische review
5	Rashid 2014	Niet-systematische review
6	Ravikumar 1994	Betreft een andere indicatie
7	Sato 2010	Niet-systematische review
8	Vogel 2017	Niet-systematische review
9	Vogl 2015	Niet-systematische review

Bijlage 4 – Kenmerken geïncludeerde studies

Studie	Type onderzoek	Behandeling en controle	Aandoening	Uitkomstmaten (follow-up)	Resultaten	Opmerkingen
Abbott 2017*	Niet-gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek	Y90 (n=6), PHP (n=10), CE (n=12), PHP + Y90 (n=1), CE + PHP (n=1)	4/30 levermetastasen van uveamelanoom, PHP (n=3) en PHP+Y90 (n=1)	Complicaties	- Complicaties (voornamelijk graad 1-2): anorexie, buikpijn, vermoeidheid en misselijkheid of braken - Aantal patiënten met complicaties per behandeling: Y90 (6/6), PHP (6/10), CE (10/12), PHP + Y90 (1/1), CE + PHP (1/1)	Alleen meegenomen voor beoordelen veiligheid
Fitzpatrick 2014**	Case series	PHP (n=5)	4/5 levermetastasen van uveamelanoom	Complicaties	Bij alle patiënten was sprake van hypothermie en metabole acidosis	Alleen meegenomen voor beoordelen veiligheid
Forster 2013*	Case series	PHP (n=10)	5/10 levermetastasen van uveamelanoom	Complicaties	Beenmergsuppressie was de meest voorkomende complicatie. Daarnaast kwamen voor: Verhoogd troponine (n=7), kleine pneumothorax (n=1), opname vanwege hoesten (uitsluiten longontsteking) (n=2)	Alleen meegenomen voor beoordelen veiligheid
Hughes 2015	RCT	I: PHP (n=44) C: Best alternative care (n=49)	Uvea- of huidmelanoom met leverdominante, niet-resectabele levermetastasen	- Overleving (tot overlijden) - Complicaties (30 dgn) - Progressievrije overleving (tot progressie)	Overleving: PHP: 10.6 mnd (95% CI 6.9–13.6), BAC: 10.0 mnd (95% CI 6.0–13.1), HR: 0.920 (95% CI: 0.524–1.615) Complicaties: - 4/70 (6%) patiënten overleden als gevolg van PHP: beenmergsuppressie (n=2, neutropenie en streptokokken sepsis), leverfalen (n=1) en maagperforatie (n=1, cross-over groep) - Behandeling met PHP gestaakt bij 24/70 (34%) patiënten vanwege complicaties - Tijdens en tot 72 uur na PHP traden bij 63/70 (90%) patiënten complicaties op, waaronder cardiale (n=12) en centraal zenuwstelsel (n=2) complicaties. Andere complicaties waren:	

					<p>trombocytopenie (74.3%), anemie (60.0%), verlaagd albumine (37.1%), verlengde aPTT (25.7%), verlaagd calcium (22.9%), verhoogde INR (20.0%), verhoogd ASAT (20.0%), verhoogd bilirubine (10.0%) en neutropenie (4.3%)</p> <p>- In de periode van 72 uur tot 30 dagen na of tot de volgende behandeling, traden bij 64/70 (91.4%) patiënten complicaties (meestal graad 3-4) op: neutropenie (85.7%), koorts bij neutropenie (17.1%), trombocytopenie (80.0%), anemie (62.9%), verhoogd bilirubine (14.3%), verhoogd ASAT (10.0%), verlaagd albumine (5.7%), verhoogde INR (1.4%)</p> <p>- Zeldzame complicaties waren: veneuze trombose, acute cholecystitis en ulcus duodeni. Het is onduidelijk bij hoeveel patiënten deze complicaties voorkwamen</p> <p>- Complicaties in de controlegroep zijn niet gerapporteerd</p> <p>Progressievrije overleving: PHP: 5.4 mnd (95% CI 3.4-8.1), BAC 1.6 mnd (95% CI 1.5-2.3), HR: 0.404 (95% CI: 0.252-0.648)</p>	
Kirstein 2017	Case series	PHP (n=29)	11/29 levermetastasen van uveamelanoom	Complicaties	<p>- Vaak voorkomende complicaties (alle graad 3-4): Trombocytopenie (89,7%), anemie (41,3%) en leukopenie (34,5%)</p> <p>- Andere complicaties: Graad 3-4 verhoogd ASAT, graad 3-4 verhoogd ALAT en graad 3 verhoogd bilirubine</p>	Alleen meegenomen voor beoordelen veiligheid
Karydis 2017	Case series	PHP (n=51, 134 behandelingen)	51/51 levermetastasen van uveamelanoom	Complicaties	<p>Graad 3-4 niet-hematologische behandeling gerelateerde toxiciteit (n=19).</p> <p>- Cardiovasculaire toxiciteit: Ventriculaire tachycardie (n=3), supraventriculaire tachycardie (n=1), verhoogd troponine (n=5),</p>	Alleen meegenomen voor beoordelen veiligheid

					<p>longoedeem (n=2). Bloedingen waren veelvoorkomend (19,6%), maar vaak 'minor'. Diffuse intravasale stolling (n=1), intra-abdominale bloeding (n=1) en intracerebrale bloeding (n=1)</p> <p>- Trombo-embolische events: Longembolie (n=2), vena cava inferior (n=1), vena jugularis (n=1), ter plaatse van ingebrachte katheter (n=1), en onderste extremiteit (n=2)</p> <p>Hematologische toxiciteit graad 3-4 <24 uur na PHP: - Trombocytopenie (27,4%), anemie (31,4%); 24 patiënten (47,1%) ontvingen een bloedtransfusie met rode bloedcellen en 40 (78,4%) met trombocyten - Neutropenie 43,1% (waarvan 31,4% graad 3) sepsis bij neutropenie (n=4), verhoogde leverenzymen (29,4%)</p>	
Leede 2017***	Case series	PHP (n=7)	4/7 levermetastasen van uveamelanoom	Complicaties	<p>- Complicaties <3 dagen: Graad 3 anemie, graad 3 trombocytopenie (10%), graad 3 (40%) of 4 (10%) lymfocytopenie</p> <p>- Complicaties >3 dagen: Graad 3-4 leukopenie (80%), neutropenie (80%), en trombocytopenie (40%); pancytopenie (n=2), bloedtransfusie (n=4)</p>	Alleen meegenomen voor beoordelen veiligheid
Pingpank 2005	Case series	PHP (n=28, 74 behandelingen)	10/28 levermetastasen van uveamelanoom	Complicaties	<p>- Procedure-gerelateerde complicaties: Pneumothorax, onbedoelde arteriële punctie, cervicaal hematoom, dissectie van de a. hepatica, bloeding in tumor, allergische reactie op protamine, hematurie en heparine-geïnduceerde trombocytopenie (alle bij n=1).</p> <p>- Andere voorkomende toxiciteit, gerapporteerd per behandeling: Graad 1-2 neutropenie (n=17), graad 3-4 neuropenie (n=49), graad 1-2 trombocytopenie</p>	Alleen meegenomen voor beoordelen veiligheid

					(n=36), graad 3-4 trombocytopenie (n=26), graad 1-2 anemie (n=48), graad 3-4 anemie (n=13), graad 1-2 verhoogde leverenzymen (n=54), graad 3-4 verhoogde leverenzymen (n=14)	
Vogl 2014	Case series	PHP (n=14)	8/14 levermetastasen van uveamelanoom	Complicaties	<p>- 6 patiënten werden behandeld met een eerste generatie filter. Complicaties: Graad 1-2 verhoogde leverenzymen (n=2), graad 1-2 moeheid (n=3), misselijkheid en koorts, graad 1-2 beenmergsuppressie (n=2), graad 3-4 pancytopenie (n=2), graad 3-4 leukopenie (n=6), graad 3-4 trombocytopenie (n=6), graad 2-3 anemie (n=5)</p> <p>- 7 patiënten werden behandeld met een nieuw filter. Complicaties: Koorts bij pancytopenie (n=1), overleden aan retroperitoneale bloeding (n=1), graad 3-4 pancytopenie (n=1), graad 1 anemie (n=3), graad 3-4 leukopenie (n=2), graad 2 of 4 trombocytopenie (n=2) en vaginale bloeding als gevolg van heparine toediening (n=1)</p>	Alleen meegenomen voor beoordelen veiligheid
Vogl 2017	Case series	I: PHP (n=18)	Uveamelanoom met tot de lever beperkte, niet-resectabele metastasen	<ul style="list-style-type: none"> - Kwaliteit van leven (6 wk) - Complicaties (30 dgn) 	<p>Kwaliteit van leven: Huidige kwaliteit van leven gemeten met 1 vraag, score van 1-4, ingevuld door 6/18 patiënten na behandeling met PHP: gemiddelde score 3.6. Verandering van kwaliteit van leven t.o.v. voor de behandeling gemeten met 1 vraag, score 1-4, ingevuld door 6/18 patiënten: gemiddelde score 2.3</p> <p>Complicaties tijdens behandeling: Hypotensie (n=2), tachycardie (n=1), ventrikelfibrilleren (n=1), stollingsstoornis (n=1), gescheurde ballonkatheter tijdens de behandeling (n=1)</p> <p>Complicaties tot 30 dagen na de behandeling:</p>	

					Passagère leukopenie (n=11), trombocytopenie (n=8), koorts (n=4), oedeem (n=2), infectie (n=2), ernstige bloeding op punctieplaats (n=1)	
--	--	--	--	--	--	--

Y90 = radioembolisatie met yttrium-90, CE = chemoembolisatie

* Abbott 2017 en Forster 2013 betreffen deels dezelfde patiënten

** Betreft deels dezelfde patiënten als geïnccludeerde studie Hughes 2016

*** Betreft patiënten uit een fase 2 studie, onduidelijk welke

Bijlage 5 – Beoordeling risico op bias

Hughes 2010		
<i>Bias</i>	<i>Oordeel</i>	<i>Toelichting</i>
Random sequence generation (selection bias)	Onduidelijk	Procedure niet beschreven
Allocation concealment (selection bias)	Onduidelijk	Procedure niet beschreven
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hoog	Blinding niet mogelijk
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Laag/Hoog	Overleving en respons werden beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke effectbeoordelaar. Voor het beoordelen van complicaties was waarschijnlijk geen sprake van blinding.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Laag	
Selective reporting (reporting bias)	Hoog	Original primary outcome measures 'not provided'.
Other bias	Hoog	Hepatic tumor burden is hoger in PHP groep, daarnaast is er sprake van cross-over van de interventiegroep naar de controlegroep.

Vogl 2017		
Answer options: Yes / No / Unclear / Not applicable	Oordeel	Toelichting
Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Nee	Criteria niet beschreven
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Ja	
Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Ja	
Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Ja	
Did the case series have complete inclusion of participants?	Nee	Slechts 6 van de 18 patiënten hebben de kwaliteit van leven vragenlijst ingevuld
Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Ja	
Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Nee	Informatie over tumor-burden ontbreekt
Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	Ja	
Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Nee	Informatie over behandelcentra ontbreekt
Was statistical analysis appropriate?	Nee	Gemiddelde berekend op basis van 6 patiënten

Bijlage 6 – Reacties van partijen op conceptstandpunt

Reactie patiëntenverenigingen

(Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, Stichting melanoom, Vereniging OOG in OOG)



Nederlandse
Federatie van
Kankerpatiënten
organisaties

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

Zorginstituut Nederland
Mevrouw A. van der Zwaag
Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

Datum : 16 februari 2018
Kenmerk : 2018-055-PE-920
Betreft : Chemosaturatie voor levermetastasen bij uvea melanoom, concept advies

Geachte mevrouw van der Zwaag,

Vanuit de patiëntenverenigingen zijn wij zeer teleurgesteld over het negatieve conceptadvies ten aanzien van de mogelijke opname in het basispakket van percutane leverperfusie (PHP) bij gemetastaseerd oogmelanoom.

Onmogelijke opties voor verder onderzoek

Met het afwijzen van deze therapie ontstaat er een impasse in de behandeling van deze patiënten groep. Volgens ZINL is er verder onderzoek in Nederland nodig. Door het gering aantal patiënten per jaar in NL (75 patiënten met levermetastasen dominante ziekte) zal het voor een studie ter grootte van die van Hughes et al (rond de 100 patiënten, en dat vindt ZINL eigenlijk te klein) minimaal 2,5 jaar duren alleen al voor de inclusie. Inclusief de follow-up tijd (minimaal 1,5 jaar) komen we dan tot een onacceptabel lange periode van 4 jaar.

Daarnaast is het de vraag of een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) waarbij cross-over naar PHP voor de niet responderende en relapse patiënten in de controle arm verboden is (om overall survival als evalueerbaar eindpunt veilig te stellen) door METCs goedgekeurd gaat worden. Dit aangezien PHP de enige behandeling is die tot nu toe effectiviteit resorteert in deze patiënten.

Als alternatief kan volgens ZINL gewacht worden op data van een fase III studie in de US (NCT02678572). Het lijkt echter niet onaannemelijk dat ook daar patiënten die met relapse of progressieve ziekte op de controle arm van studie gehaald worden alsnog voor PHP in aanmerking komen, wederom omdat dat de enige behandeling is die enig effect resorteert. Waarmee ook hier overleving als eindpunt door post studie behandeling invalide kan worden

De vraag dringt zich op of de op dit moment aanwezige evidentie (in de vorm van PFS) voor een zeldzame patiënten groep als deze in een tumorsoort zonder enige andere behandeloptie

KVK Utrecht 40537545
IBAN NL86INGB0007070548
BIC INGBNL2A



als voldoende beschouwd kan worden. De patiëntenorganisaties zijn van mening dat dat wel het geval is omdat van verder onderzoek geen extra bewijs verwacht mag worden.

Verlenging van PFS is therapeutische meerwaarde

Het overgrote deel van de gemetastaseerde oogmelanoom patiënten heeft uitzaaiingen in de lever. Voor deze groep (ongeveer 75 per jaar in Nederland) zijn geen standaard behandelopties voorhanden. De behandelingen zoals die bij gemetastaseerd huidmelanoom worden gegeven werken niet bij het gemetastaseerd oogmelanoom. De voorgestelde percutane leverperfusie is de enige therapie die enigszins hoop biedt en reeds effect heeft aangetoond in een fase III studie van Hughes et al.¹

In deze studie is een verlenging van PFS aangetoond van 3.8 maanden (HR 0.4). Om ethisch begrijpelijke redenen was in deze studie crossover toegestaan en ontving 50% (25/49) van de patiënten in de controle arm (best supportive care) bij verdere progressie van de ziekte alsnog PHP, waarmee de validiteit van OS als eindpunt ter discussie staat. Wij vinden dan ook dat PFS de eindmaat in deze studie moet zijn en die is wel degelijk in het voordeel van PHP.

Bijwerkingen

De behandeling gaat gepaard met bijwerkingen, maar in tegenstelling tot bijwerkingen van systemische therapie zijn deze bijwerkingen veel meer van tijdelijke aard. Deze vergelijkende gegevens uit de RCT worden onterecht in het ZINL rapport niet benoemd.

Voor QOL zijn geen data beschikbaar. De ervaring van de leden van onze organisatie die deze therapie hebben ondergaan leert ons dat de nadelige gevolgen van de therapie tijdelijk (2-3 weken) zijn, daarna hebben de patiënten een goed kwaliteit van leven. Bij systemische therapie is de QOL veel langer verlaagd.

Beperkt aantal patiënten

ZINL betoogt dat in de studie slechts weinig patiënten zijn geïncludeerd, maar hierbij wordt onvoldoende rekening gehouden met de zeldzaamheid van deze aandoening. Het gaat hier weliswaar over kanker maar het gaat om 75 nieuwe patiënten met levermetastasen van oogmelanoom per jaar in Nederland. Dat betekent voor een studie ter grootte van die van Hughes dat ALLE (het geen een onrealistische veronderstelling is) Nederlandse patiënten gedurende 14 maanden in een studie zouden moeten deelnemen.

Praktijkervaring in Nederland

Alhoewel het ZINL regelmatig aangeeft ook andere gegevens dan RCTs als bewijs mee te nemen lezen we in het rapport niets over de 33 patiënten die in onderzoeksverband in het LUMC Leiden behandeld zijn. De resultaten van deze fase II studie laten in 33 patiënten een vergelijkbare mediane PFS zien (7.9 maanden met een range van 1.4-31.5). In deze studie zijn ook mediane overall survival data gerapporteerd: 15.8 maanden (range 7-47.4). Voor meer details verwijzen we naar Dr. M. Burgmans (radioloog) en Dr. E. Kapiteijn (internist-oncoloog) van het LUMC.

KvK Utrecht 40537545
IBAN NL86INGB0007070548
BIC INGBNL2A



Conclusie

Wij zijn van mening dat gezien de zeldzaamheid van de tumor, de resultaten als gerapporteerd in de literatuur en de ervaring in Nederland, opname in het pakket gerechtvaardigd zou moeten zijn. Temeer daar verdere gerandomiseerde studies op logistieke en ethische bezwaren stuiten en het genereren van extra bewijs derhalve onmogelijk lijkt.

De patiëntenorganisaties dringen er bij ZINL op aan om hun visie te heroverwegen. Wanneer PHP in het pakket wordt toegelaten zal dit in elk geval beperkt worden tot een of twee centra in Nederland, en gezien het kleine aantal patiënten kunnen data makkelijk verzameld worden. Op die manier kan verdere evaluatie van de waarde van de therapie, inclusief overall survival worden uitgevoerd.

Voor vragen kunt u terecht bij Pauline Evers, NFK (030-2916093, p.evers@nfk.nl), Dick Plomp, Stichting Melanoom (06-26908995, ooqmelanoom@stichtingmelanoom.nl) of Tonnie Landman, Vereniging OOG in OOG (06-40422964, landman@ver-ooqinooq.nl).

Met vriendelijk groet,

Drs. A.J. Broenland
Directeur/ Bestuurder
Ned. Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties

De heer D. Plomp
Bestuurslid Stichting melanoom

Mevrouw drs. A.E.A.M. Landman
Vereniging OOG in OOG

ⁱ Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases. Hughes MS, Zager J, Faries M, Alexander HR, Royal RE, Wood B, Choi J, McCluskey K, Whitman E, Agarwala S, Siskin G, Nutting C, Toomey MA, Webb C, Beresnev T, Pingpank JF. Ann Surg Oncol. 2016 Apr;23(4):1309-19. doi: 10.1245/s10434-015-4968-3. Epub 2015 Nov 23.

Reactie NVMO

Beste heer/mevrouw,

De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft kennis genomen van het conceptrapport 'Percutane leverperfusie bij levermetastasen van het uveamelanoom' van 2 februari 2018. Wij onderschrijven de conclusie van het rapport niet en dringen aan op herziening van het rapport.

De conclusies van het rapport steunen in belangrijke mate op het oordeel dat de gerandomiseerde studie van Hughes et al. onderhevig zou zijn aan een 'zeer ernstig risico op bias' en derhalve bewijs van 'zeer lage kwaliteit' zou leveren. In het rapport wordt daarvoor de volgende argumentatie opgevoerd:

"De mediane overleving in de interventiegroep (PHP) was 10.6 maanden (95% CI: 6.9–13.6) en in de controlegroep (BAC, incl. supportive care) 10.0 maanden (95% CI: 6.0–13.1). Dit resulteerde in een hazard ratio van 0.920 (95% CI: 0.524 tot 1.615). Het is zeer waarschijnlijk dat deze uitkomst beïnvloed is door het feit dat cross-over van de BAC groep naar de PHP groep mogelijk was. Om deze reden is het risico op bias in deze studie als zeer ernstig beoordeeld. Daarnaast is er sprake van onnauwkeurigheid (de klinische relevantiegrens wordt doorkruist en het aantal onderzochte patiënten is klein), waardoor de kwaliteit van de evidence als zeer laag is beoordeeld".

Wij benadrukken dat overall survival niet de primaire uitkomstmaat voor de studie was. De primaire uitkomstmaat was 'hepatic-progression free survival' en het toestaan van cross-over heeft deze uitkomstmaat niet beïnvloed. Ook de uitkomstmaat overall-progression free survival is niet onderhevig aan de bias op grond waarvan het rapport het risico op bias bestempeld als 'ernstig'. Met betrekking tot de primaire uitkomstmaat staat in de tekst vermeldt: "De kwaliteit van de evidence is redelijk; er is sprake van enig risico op bias en het gaat om één studie met een klein aantal patiënten." In de tabel 'GRADE EVIDENCE PROFIEL' wordt evenwel vermeldt dat de uitkomstmaat 'progressie-vrije overleving' onderhevig is aan 'ernstige bias'. Dit lijkt niet in overeenstemming met elkaar. Het verschil in hepatic- en overall-progression free survival tussen therapie- en controlegroep is in de studie van Hughes et al. groot, significant en niet toe te schrijven aan zaken anders dan de therapie. Aan dit studieresultaat geven wij grotere betekenis dan nu in het rapport wordt gedaan.

Dat het in de RCT van Hughes et al gaat om een klein aantal patiënten is niet verwonderlijk. Oculair melanoom is een zeer zeldzame ziekte, waardoor het verrichten van grote gerandomiseerde studies moeilijk is. Er zijn voor de studie van Hughes et al. meer dan tien grote Amerikaanse centra nodig geweest om deze kleine studie te volbrengen. Hoewel het rapport veel vertrouwen uitspreekt in de nieuwe gerandomiseerde studie die in de Verenigde Staten wordt opgestart (FOCUS trial waarin gerandomiseerd wordt tussen PHP en "best alternative care"

zonder cross-over), hebben wij zorgen dat ook bij deze studie een 'out-of-study cross-over' belangrijke invloed gaat hebben op hoe de resultaten zullen gaan zijn. Bovendien hebben wij belangrijke ethische bezwaren tegen deze studie. Gezien het beschikbare bewijs voor de effectiviteit van PHP bij hepatogene metastasen van oculair melanoom, zijn er twijfels bij een studie waarbij patiënten worden gerandomiseerd naar 'best-alternative care', die er in feite niet is omdat standaardbehandelingen vooralsnog ontbreken bij gemetastaseerd oogmelanoom (deze tumoren reageren b.v. niet op checkpoint-remmers zoals gegeven bij het gemetastaseerd huidmelanoom). Centra in Nederland hebben om deze reden besloten niet te participeren in de FOCUS trial en zijn overgegaan tot het aanbieden van PHP als standaardzorg.

Gezien de beperkingen die gelden voor het uitvoeren van een gerandomiseerde studie bij patiënten met levermetastasen van een oculair melanoom, bepleiten wij dat meer waarde moet worden toegekend aan bestaande cohortstudies. In het rapport is slechts 1 cohortstudie opgenomen. De constatering in het rapport dat in veel cohortstudies heterogene patiëntengroepen zijn beschreven is juist, maar doet geen recht aan het feit dat in cohortstudies consequent effectiviteit van PHP bij metastasen van oculair melanoom wordt beschreven.

Het rapport heeft in de analyse recentere studieresultaten die aanvullend bewijs leveren voor de effectiviteit van PHP niet meegenomen. In een retrospectieve studie van Karydis et al. (J Surg Oncol 2017;1-9) werden 51 patiënten met hepatogeen gemetastaseerd oculair melanoom behandeld met PHP. Uit het abstract:

"A total of 51 patients received 134 M-PHP procedures (median of 2 M-PHPs). 25 (49%) achieved a partial (N = 22, 43.1%) or complete hepatic response (N = 3, 5.9%). In 17 (33.3%) additional patients, the disease stabilized for at least 3 months, for a hepatic disease control rate of 82.4%. After median follow-up of 367 days, median overall progression free (PFS) and hepatic progression free survival (hPFS) was 8.1 and 9.1 months, respectively and median overall survival was 15.3 months. There were no treatment related fatalities. Non-hematologic grade 3-4 events were seen in 19 (37.5%) patients and were mainly coagulopathic (N = 8) and cardiovascular (N = 9)."

Deze studie rapporteert dus, evenals voorgaande studies, een hoge response rate, welke zich lijkt te vertalen naar overlevingswinst. De mediane overall survival van 15.3 maanden is beduidend langer dan wat bij patienten met dit stadium van ziekte mag worden verwacht. In de literatuur worden mediane overall survival data beschreven van 4-6 maanden. Wij achten het zeer onwaarschijnlijk dat dat effect alleen of grotendeels een resultaat is van selectiebias. Van belang is ook dat de mortaliteit in deze studie 0% is en er beduidend minder toxiciteit wordt gerapporteerd dan in studies van oudere datum. Bovendien is zichtbaar dat de complicaties en bijwerkingen in de afgelopen jaren zijn afgenomen als gevolg van de toegenomen expertise en het verbeterde filtratiesysteem (zoals ook vermeldt in het rapport is de filter efficiëntie met het GENII filter gestegen).

In het Leids Universitair Medisch is recent een prospectieve fase II studie afgerond naar PHP bij patienten met metastasen van oculair melanoom beperkt tot de lever. Deze resultaten zijn nog niet gepubliceerd. Hierbij het abstract zoals dit recent is ingediend bij een internationaal congres:

Purpose

To prospectively evaluate the safety and efficacy of percutaneous hepatic perfusion with melphalan (M-PHP) using the Delcath System's second-generation (GEN2) hemofiltration system in patients with liver metastases from ocular melanoma. Here, we report our preliminary results.

Materials and Methods

All patients (≥ 18 and < 75 years) with unresectable and histologically confirmed liver metastases from ocular melanoma without signs of extrahepatic disease were eligible for this prospective single-arm single centre phase II study. Patients received single or repeated M-PHP, performed with melphalan 3 mg/kg and maximum dose of 220 mg. Primary endpoint was response rate which was evaluated according to RECIST 1.1. Secondary endpoints were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), hepatic PFS (hPFS) and safety. Safety was assessed according to CTCAE v4.03.

Results

Response was evaluable in 32 patients (median 59 years, range 42-71) that received at least one technically successful M-PHP (median of 2 cycles). Best overall response was partial and complete in 68.8% (n=22) and 3.1% (n=1), respectively. After median follow-up of 15.8 months (range 7.0-47.4), median OS, PFS and hPFS were 15.6 months (range 7.0-47.4), 8.6 months (range 1.4-31.5) and 9.9 months (range 2.5-35.6). There were no deaths, myocardial/cerebral infarctions or severe bleeding complications. Of the 8 grade 3 adverse events that led to prolonged hospitalization or readmission, febrile neutropenia (n=3) and pulmonary emboli (n=2) were the most common cause.

Conclusion

This prospective study shows that M-PHP using the GEN2 hemofiltration system is effective in patients with liver metastases from ocular melanoma and has an acceptable safety profile.

Ook van eigen bodem zijn er dus belangrijke aanwijzingen voor de effectiviteit van PHP bij de betreffende patiëntengroep. De objectieve response is ook in deze studie hoog. De behaalde OS, PFS en hPFS komen overeen met de studie van Karydis en zijn wederom beduidend hoger dan wat zonder therapie mag worden verwacht. Ook in deze studie trad geen procedure-gerelateerde mortaliteit op en waren er minder complicaties dan in studies die van langer geleden dateren.

Wij zien op grond van voorgaande duidelijke gronden om de conclusies van het rapport niet te onderschrijven. Wij benadrukken dat 1) het in deze gaat om een patiëntengroep waarvoor momenteel geen andere standaardbehandelingen beschikbaar zijn, 2) gezien de lage incidentie van de ziekte het verrichten van grote studies moeilijk is, 3) wij vraagtekens hebben bij de haalbaarheid en ethische aspecten van de huidige FOCUS trial en 4) bestaande cohort studies en de RCT van Hughes et al een eenduidende aanwijzing geven voor de effectiviteit van PHP. Er is naar onze mening voldoende grond om te stellen dat PHP bij naar de lever gemetastaseerd oculair melanoom wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, waarbij wij benadrukken dat wij de noodzaak zien de effectiviteit van PHP te blijven monitoren en onderzoeken.

Met vriendelijke groet,

Namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

Dr. H.W. Kapiteijn, internist-oncoloog
Dr. H.J. Bloemendal, internist-oncoloog

Reactie NVIR/NVvR



Nederlandse Vereniging voor
Radiologie

Domus Medica
Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht

Telefoon (088) 110 25 25

E-mail nvvr@radiologen.nl

Web www.radiologen.nl

Mw. A. van der Zwaag
Mw. M. Biegstraaten
Zorginstituut Nederland
Team interne geneeskunde, Sector Zorg
Postbus 320
1110 AH Diemen

Utrecht, 1 maart 2018
Ons kenmerk: KF/UIT2018/151

Geachte mevrouw van der Zwaag en mevrouw Biegstraaten

Het bestuur en de sectie interventieradiologie (Nederlandse Vereniging voor Interventieradiologie NVIR) van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) hebben kennis genomen van het conceptrapport 'Percutane leverperfusie bij levermetastasen van het uveamelanoom' van 2 februari 2018.

Wij onderschrijven de conclusie van het rapport niet en dringen aan op herziening van het rapport. De conclusies van het rapport steunen in belangrijke mate op het oordeel dat de gerandomiseerde studie van Hughes et al. onderhevig zou zijn aan een 'zeer ernstig risico op bias' en derhalve bewijs van 'zeer lage kwaliteit' zou leveren. In het rapport wordt daarvoor de volgende argumentatie opgevoerd:

"De mediane overleving in de interventiegroep (PHP) was 10,6 maanden (95% CI: 6,9–13,6) en in de controlegroep (BAC, incl. supportive care) 10,0 maanden (95% CI: 6,0–13,1). Dit resulteerde in een hazard ratio van 0,920 (95% CI: 0,524 tot 1,615). Het is zeer waarschijnlijk dat deze uitkomst beïnvloed is door het feit dat cross-over van de BAC groep naar de PHP groep mogelijk was. Om deze reden is het risico op bias in deze studie als zeer ernstig beoordeeld. Daarnaast is er sprake van onnauwkeurigheid (de klinische relevantiegrens wordt doorkruist en het aantal onderzochte patiënten is klein), waardoor de kwaliteit van de evidence als zeer laag is beoordeeld".

Wij benadrukken dat overall survival niet de primaire uitkomstmaat voor de studie was. De primaire uitkomstmaat was 'hepatic-progression free survival' en het toestaan van cross-over heeft deze uitkomstmaat niet beïnvloed. Ook de uitkomstmaat overall-progression free survival is niet onderhevig aan de bias op grond waarvan het rapport het risico op bias bestempeld als 'ernstig'. Met betrekking tot de primaire uitkomstmaat staat in de tekst vermeldt: "De kwaliteit van de evidence is redelijk; er is sprake van enig risico op bias en het gaat om één studie met een klein aantal patiënten." In de tabel 'GRADE EVIDENCE PROFIEL' wordt evenwel vermeldt dat de uitkomstmaat 'progressie-vrije overleving' onderhevig is aan 'ernstige bias'. Dit lijkt niet in overeenstemming met elkaar. Het verschil in hepatic- en overall-progression free survival tussen therapie- en controle-groep is in de studie van Hughes et al. groot, significant en niet toe te schrijven aan zaken anders dan de therapie. Aan dit studieresultaat geven wij grotere betekenis dan nu in het rapport wordt gedaan.



Dat het in de RCT van Hughes et al, gaat om een klein aantal patiënten is niet verwonderlijk. Oculair melanoom is een zeer zeldzame ziekte, waardoor het verrichten van grote gerandomiseerde studies vrijwel onmogelijk is. Er zijn voor de studie van Hughes et al. meer dan tien grote Amerikaanse centra nodig geweest om deze kleine studie te volbrengen. Hoewel het rapport veel vertrouwen uitspreekt in de nieuwe gerandomiseerde die in de Verenigde Staten wordt opgestart (FOCUS trial), hebben wij zorgen dat ook bij deze studie patiënten aantallen en 'out-of-study cross-over' belangrijke invloed gaan hebben op hoe de resultaten gepercipieerd gaan worden. Bovendien zien wij belangrijke ethische bezwaren bij deze studie. Gezien het beschikbare bewijs voor de effectiviteit van PHP bij hepatogene metastasen van oculair melanoom, zijn er twijfels bij een studie waarbij patiënten worden gerandomiseerd naar 'best-alternative care'. Centra in Nederland hebben om deze reden besloten niet te participeren in de FOCUS trial en zijn overgegaan tot aanbieden van PHP als standaardzorg.

Gezien de beperkingen die gelden voor het uitvoeren van een gerandomiseerde studie bij patiënten met oculair melanoom levermetastasen, bepleiten wij dat meer waarde moet worden toegekend aan bestaande cohortstudies. In het rapport is slechts 1 cohortstudie opgenomen. De constatering in het rapport dat in veel cohortstudies heterogene patiëntengroepen zijn beschreven is juist, maar doet geen recht aan het feit dat in cohortstudies consequent effectiviteit van PHP bij oculair melanoom levermetastasen wordt beschreven.

Het rapport heeft in de analyse niet meegenomen recentere studieresultaten die aanvullend bewijs leveren voor de effectiviteit van PHP. In een retrospectieve studie van Karydis et al. (J Surg Oncol 2017;1-9) werden 51 patiënten met hepatogeen gemetastaseerd oculair melanoom behandeld met PHP. Uit het abstract:

"A total of 51 patients received 134 M-PHP procedures (median of 2 M-PHPs). 25 (49%) achieved a partial (N = 22, 43.1%) or complete hepatic response (N = 3, 5.9%). In 17 (33.3%) additional patients, the disease stabilized for at least 3 months, for a hepatic disease control rate of 82.4%. After median follow-up of 367 days, median overall progression free (PFS) and hepatic progression free survival (hPFS) was 8.1 and 9.1 months, respectively and median overall survival was 15.3 months. There were no treatment related fatalities. Non-hematologic grade 3-4 events were seen in 19 (37.5%) patients and were mainly coagulopathic (N = 8) and cardiovascular (N = 9)."

Deze studie rapporteert dus, evenals voorgaande studies, een zeer hoge objectieve response rate, welke zich lijkt te vertalen naar overlevingswinst. De mediane overall survival van 15.3 maanden is beduidend langer dan wat bij patiënten met dit stadium van ziekte mag worden verwacht. Wij achten het zeer onwaarschijnlijk dat het effect alleen of grotendeels een resultaat is van selectiebias. Van belang is ook dat de mortaliteit in deze studie 0% is en er beduidend minder toxiciteit wordt gerapporteerd dan in studies van oudere datum.

In het Leids Universitair Medisch is recent een prospectieve fase II studie afgerond naar PHP bij patiënten met metastasen van oculair melanoom beperkt tot de lever. Deze resultaten zijn nog niet gepubliceerd. Hierbij het abstract zoals dit recent is ingediend bij een internationaal congres:



Purpose

To prospectively evaluate the safety and efficacy of percutaneous hepatic perfusion with melphalan (M-PHP) using the Delcath System's second-generation (GEN2) hemofiltration system in patients with liver metastases from ocular melanoma. Here, we report our preliminary results.

Materials and Methods

All patients (≥18 and <75 years) with unresectable and histologically confirmed liver metastases from ocular melanoma without signs of extrahepatic disease were eligible for this prospective single-arm single centre phase II study. Patients received single or repeated M-PHP, performed with melphalan 3 mg/kg and maximum dose of 220 mg. Primary endpoint was response rate which was evaluated according to RECIST 1.1. Secondary endpoints were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), hepatic PFS (hPFS) and safety. Safety was assessed according to CTCAE v4.03.

Results

Response was evaluable in 32 patients (median 59 years, range 42-71) that received at least one technically successful M-PHP (median of 2 cycles). Best overall response was partial and complete in 68.8% (n=22) and 3.1% (n=1), respectively. After median follow-up of 15.8 months (range 7.0-47.4), median OS, PFS and hPFS were 15.6 months (range 7.0-47.4), 8.6 months (range 1.4-31.5) and 9.9 months (range 2.5-35.6). There were no deaths, myocardial/cerebral infarctions or severe bleeding complications. Of the 8 grade 3 adverse events that led to prolonged hospitalization or readmission, febrile neutropenia (n=3) and pulmonary emboli (n=2) were the most common cause.

Conclusion

This prospective study shows that M-PHP using the GEN2 hemofiltration system is effective in patients with liver metastases from ocular melanoma and has an acceptable safety profile.

Ook van eigen bodem is er dus bewijs voor de effectiviteit van PHP bij de betreffende patiëntengroep. De objectieve response is ook hier hoog. De behaalde OS, PFS en hPFS komen overeen met de studie van Karydis en zijn wederom beduidend hoger dan wat zonder therapie mag worden verwacht. Ook in deze studie trad geen procedure-gerelateerde mortaliteit op. In onderstaande tabellen zijn de complicaties en bijwerkingen weergegeven. In Table 1 is zichtbaar is dat hematologische toxiciteit optreedt bij een meerderheid van de patiënten. De daling in aantallen bloedcellen zijn van tijdelijke aard en hebben meestal geen symptomen tot gevolg. Het aantal serious adverse events was beperkt en lager dan in studies die van langer geleden dateren (Table 2). De studies van Karydis et al. en het LUMC tonen aan dat de complicaties en bijwerkingen in de afgelopen jaren zijn afgenomen als gevolg van de toegenomen expertise en het verbeterde filtratiesysteem (zoals ook vermeldt in het rapport is de filter efficiëntie met het GENII filter gestegen).

Table 1 Overview of grade 3/4 haematologic events in all patients that received at least one technically successful M-PHP (n=33). Events are subdivided in early (0-3 days) and late (4-30) in the last two columns.

	Overall (0-30 days) [n(%)]	Early events (0-3 days) [n(%)]	Late events (4-30 days) [n(%)]
Grade 3/4 anaemia	6 (18.1)	1 (3.0)	5 (15.2)
Grade 3/4 thrombocytopenia	18 (54.5)	4 (12.1)	17 (51.5)
Grade 3/4 leukopenia	25 (75.6)	0 (0.0)	25 (75.6)
Grade 3/4 neutropenia	22 (66.7)	0 (0.0)	22 (66.7)
Grade 3/4 lymphocytopenia	28 (84.8)	20 (66.7)*	23 (69.7)

*In 20/30 patients; in 3 patients lymphocyte count was not available in the early phase



Table 2 Serious adverse events in all 67 M-PHPs

Serious adverse events	n = 14
Death	0
Disability or loss of function for the patient	0
Cardiac ischemia (mild) ^a	1
Prolonged hospital admission	5
Post-procedural (asymptomatic) hypotension (n=1)	
Peri-procedural difficulties with oxygenation ^{**} (n=1) ^a	
Bladder infection, post-procedural ECG changes (asymptomatic) (n=1) ^b	
Pulmonary emboli (n=1)	
Nausea/vomiting, hypokalaemie (n=1)	
Readmission	8
Sepsis with bacterial pharyngitis, retropharyngeal abscess ^{**} (n=1) ^c	
Pulmonary emboli ^{**} (n=1)	
Vaginal haemorrhage with grade 2 anaemia (n=1)	
Febrile neutropenia (n=2) ^d	
Mucositis/oesophagitis, febrile neutropenia (n=1)	
Prostatitis ^{**} (n=1)	
Abdominal pain (unknown cause) (n=1)	

^aManaged with prolonged intubation/ventilation and administration of norepinephrine, troponins not elevated.

^bProbably as a result of grade 2 anaemia, troponins not elevated.

^cTreated with intravenous antibiotics and immunoglobulins, followed by aspiration of the retropharyngeal abscess.

^dIn same patient.

^{*}No second M-PHP, physicians' decision.

^{**}No second M-PHP, patients' decision.

Wij zien op grond van voorgaande duidelijke gronden om de conclusies van het rapport niet te onderschrijven.

Wij benadrukken dat 1) het in deze gaat om een patiëntengroep waarvoor momenteel geen andere effectieve behandelingen beschikbaar zijn, 2) gezien de lage incidentie van de ziekte het verrichten van grote studies moeilijk is, 3) wij vraagtekens hebben bij de haalbaarheid en ethische aspecten van de FOCUS trial en 4) bestaande cohort studies en de RCT van Hughes et al een eensluidende aanwijzing geven voor de effectiviteit van PHP. Er is naar onze mening afdoende grond om te stellen dat PHP bij oculair melanoom levermetastasen wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, waarbij wij benadrukken dat wij de noodzaak zien de effectiviteit van PHP te blijven onderzoeken. Een beslissing om PHP nu slechts voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket zien wij als mogelijke tussenoplossing, maar volledige ontzegging van deze zorg aan genoemde patiëntenpopulatie zouden wij een onjuiste beslissing vinden.

Met vriendelijke groet,

Dhr dr. P.J.W. Wensing, voorzitter NVvR

Dhr dr. M.C. Burgmans, voorzitter sectie interventieradiologie (NVIR)

Reactie MDL



NEDERLANDSE VERENIGING VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN

Zorginstituut Nederland
t.a.v. mw. A. van der Zwaag
Team Interne Geneeskunde - sector zorg
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Haarlem, 6 maart 2018
DS/LS/19.18

Betreft: Consultatie conceptstandpunt percutane leverperfusie

Geachte mevrouw Van der Zwaag,

Met excuses voor de vertraagde berichtgeving treft u onderstaande onze overwegingen.

Na zorgvuldige overweging van de argumenten die worden genoemd in het conceptstandpunt van Zorginstituut NL m.b.t. percutane leverperfusie bij levermetastasen van het uveamelanoom en een (beperkt) literatuuronderzoek van ondergetekende, bericht ik u hierbij dat PHP niet beschouwd kan worden als een effectieve behandeling bij leverdominante, niet-resectabele levermetastasen van het uveamelanoom. Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie wat mij betreft momenteel niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dus onderschrijf ik de conclusie van Zorginstituut NL. Meer en vooral kwalitatief goed onderzoek is gewenst om van standpunt te veranderen.

Hopende aan de verwachtingen te hebben voldaan verblijf ik.

Met vriendelijke groet,
Mede namens prof. dr. A.A.M. Masclee, bestuur NVMDL

Dr. D. Sprengers
MDL-arts, Erasmus MC
secretaris Dutch Hepato and Cholangiocarcinoma Group

Alle correspondentie via secretariaat:
Postbus 657- 2003 RR Haarlem

Tel. (023) 5513016 - Fax (023) 5513087

E-mail: secretariaat@mdl.nl

¹ 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 Stilma JS, Voorn ThB. Oogheelkunde. Tweede druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2008.

³ Oncoline Oncologische richtlijnen, Aanbevelingen richtlijn uveamelanoom (oogmelanoom). Geraadpleegd in november 2017 via: http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/AlgemeenOncolineEnPalliative/2017_06_26_Nederlandse_vertaling_definitieve_aanbevelingen_richtlijn_uveamelanoom.pdf?u=1PRcg4

⁴ Oncoline oncologische richtlijnen, uveamelanoom, 2017. Geraadpleegd november 2017 via: <http://www.oncoline.nl/uveamelanoom>

⁵ Gegevens samengesteld via Cijfersoverkanker. Geraadpleegd in november 2017 via: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img59e5f578df0e5?row=0&direction=down#table

⁶ Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, Fenwick S, Kirkpatrick L, Li O, Marshall E, McGuirk K, Ottensmeier C, Pearce N, Salvi S, Stedman B, Szlosarek P, Turnbull N; United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal Melanoma UK National Guidelines. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(16):2404-12.

⁷ UMC Utrecht, melanoom. Geraadpleegd in november 2017 via: <https://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Afdelingen/Cancer-Center/Ziektebeelden,-onderzoeken-en-behandelingen/Melanoom>

⁸ Kanker.nl, Oogmelanoom. Geraadpleegd in november 2017 via: <https://www.kanker.nl/bibliotheek/oogmelanoom/wat-is/1008-oogmelanoom>

⁹ Oogartsen.nl, Melanoom in het oog. Geraadpleegd in november 2017 via: https://www.oogartsen.nl/oogartsen/glasvocht_netvlies/retina_vaatvlies/moedervlek_nevus_melanoom/

¹⁰ Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. Am J Ophthalmol. 2009 Jul;148(1):119-27.

¹¹ Glazer ES, Zager JS. Chemosaturation With Percutaneous Hepatic Perfusion in Unresectable Hepatic Metastases. Cancer Control. 2017 Jan;24(1):96-101.

¹² Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, Fenwick S, Kirkpatrick L, Li O, Marshall E, McGuirk K, Ottensmeier C, Pearce N, Salvi S, Stedman B, Szlosarek P, Turnbull N; United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal Melanoma UK National Guidelines. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(16):2404-12.

- ¹³ Oncoline Oncologische richtlijnen, Aanbevelingen richtlijn uveamelanoom (oogmelanoom). Geraadpleegd in november 2017 via: http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/AlgemeenOncolineEnPalliative/2017_06_26_Nederlandse_vertaling_definitieve_aanbevelingen_richtlijn_uveamelanoom.pdf?u=1PRcg4
- ¹⁴ de Leede EM, Burgmans MC, Meijer TS, Martini CH, Tijl FGJ, Vuyk J, van Erkel AR, van der Velde CJH, Kapiteijn E, Vahrmeijer AL. Prospective Clinical and Pharmacological Evaluation of the Delcath System's Second-Generation (GEN2) Hemofiltration System in Patients Undergoing Percutaneous Hepatic Perfusion with Melphalan. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Aug;40(8):1196-1205.
- ¹⁵ Vogel A, Gupta S, Zeile M, et al. Chemosaturation Percutaneous Hepatic Perfusion: A Systematic Review. *Advances in Therapy*. 2016;33(12):2122-2138. doi:10.1007/s12325-016-0424-4.
- ¹⁶ Vogel A, Gupta S, Zeile M, von Haken R, Brüning R, Lotz G, Vahrmeijer A, Vogl T, Wacker F. Chemosaturation Percutaneous Hepatic Perfusion: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2017 Jan;33(12):2122-2138.
- ¹⁷ Pingpank JF, Libutti SK, Chang R, Wood BJ, Neeman Z, Kam AW, Figg WD, Zhai S, Beresneva T, Seidel GD, Alexander HR. Phase I study of hepatic arterial melphalan infusion and hepatic venous hemofiltration using percutaneously placed catheters in patients with unresectable hepatic malignancies. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3465-74.
- ¹⁸ Farmacotherapeutisch Kompas, Melfalan. Geraadpleegd in november 2017 via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/melfalan>
- ¹⁹ Vogel A, Gupta S, Zeile M, et al. Chemosaturation Percutaneous Hepatic Perfusion: A Systematic Review. *Advances in Therapy*. 2016;33(12):2122-2138.
- ²⁰ Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- ²¹ The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews – Checklist for Case Series. <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>
- ²² NHS. Clinical Commissioning Policy: Chemosaturation for liver metastases from ocular melanomas. 2016. Geraadpleegd november 2017 via: https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2016/07/16014_FINAL.pdf.
- ²³ Weis E, Salopek TG, McKinnon JG, Larocque MP, Temple-Oberle C, Cheng T, McWhae J, Sloboda R, Shea-Budgell M. Management of uveal melanoma: Pagina 68 van 99

a consensus-based provincial clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2016 Feb;23(1).

²⁴ Alberta Health Services. Uveal melanoma. 2014. Geraadpleegd november 2017 via: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu015-uveal-melanoma.pdf>.

²⁵ Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, Fenwick S, Kirkpatrick L, Li O, Marshall E, McGuirk K, Ottensmeier C, Pearce N, Salvi S, Stedman B, Szlosarek P, Turnbull N; United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(16):2404-12.

²⁶ Clinicaltrials.gov. NCT02678572. Geraadpleegd november 2017 via: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02678572?term=Percutaneous+Hepatic+Perfusion&recrs=ab&rank=2>

²⁷ Clinicaltrials.gov. NCT02678572. Geraadpleegd november 2017 via: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02678572?term=Percutaneous+Hepatic+Perfusion&recrs=ab&rank=2>

²⁸ Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):119-27.

²⁹ Glazer ES, Zager JS. Chemosaturation With Percutaneous Hepatic Perfusion in Unresectable Hepatic Metastases. *Cancer Control*. 2017 Jan;24(1):96-101.

³⁰ HEAP Research BV, 10 april 2017; 7-8.