



memo

Holmium-166 radioembolisatie bij hepatocellulair
carcinoom

Screening radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij inoperabel hepatocellulair carcinoom in de salvage setting

Inleiding

In juni 2022 verzoekt de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde ons om een uitspraak of radioembolisatie met holmium-166 microsferen bij patiënten met de indicatie inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC) in de salvage setting voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP) en daarmee vergoed kan worden ten laste van de Zorgverzekeringswet. Reden is dat recentelijk een studie naar holmium-166 radioembolisatie bij inoperabel HCC in de salvage setting is gepubliceerd (Reinders, 2022)¹.

Achtergrond

Radioembolisatie met yttrium-90 microsferen bij patiënten met inoperabel HCC en ook bij patiënten met levermetastasen van colon- of rectumcarcinoom (CRC), beide in de salvage setting, is al enige tijd (2011² en 2016³ respectievelijk) verzekerde zorg.

In de tussentijd is er een ander type microsfeer (holmium-166) ontwikkeld voor dezelfde indicaties. Op basis van de vele overeenkomsten tussen beide typen microsferen, beschouwt het Zorginstituut holmium-166 microsferen als technische variant van yttrium-90 microsferen. Dit gegeven, tezamen met de beschikbare evidence, resulteert in 2018 in een positief standpunt⁴ over holmium-166 radioembolisatie bij de indicatie CRC. Voor de indicatie HCC is de conclusie negatief aangezien evidence voor effectiviteit bij deze indicatie ontbreekt.

Nu er recent evidence beschikbaar is gekomen, worden wij opnieuw gevraagd om te beoordelen of holmium-166 radioembolisatie bij de indicatie inoperabel HCC in de salvage setting voldoet aan de SWP. De claim is dat holmium ten minste even effectief is als yttrium voor de behandeling van inoperabel HCC in de salvage setting. We hebben via een indirecte vergelijking onderzocht of de resultaten in de recent gepubliceerde studie vergelijkbaar zijn met de gepubliceerde resultaten van yttrium. Ook hebben we onderzocht of er recente richtlijnen beschikbaar zijn voor deze indicatie. Hiervoor is een screening uitgevoerd.

¹ Reinders MTM, van Erpecum KJ, Smits MLJ, et al. Safety and efficacy of holmium-166 radioembolization in hepatocellular carcinoma – the HEPAR Primary study. *Journal of Nuclear Medicine*, May 19, 2022.

² CVZ. Innovatieve DBC beoordeling van radioembolisatie bij levermaligniteiten. Diemen, 29 september 2011.

³ ZIN. Standpunt yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen. Diemen, 18 februari 2016.

⁴ ZIN. Standpunt holmium-166 radioembolisatie bij inoperabele levertumoren. Diemen, 5 april 2018.

Screening literatuur

De studie van Reinders naar radioembolisatie met holmium-166 microsferen betreft een niet-vergelijkende studie onder 31 patiënten waarvan 70% een intermediair stadium HCC (BCLC B) heeft. Voor wat betreft de uitkomsten mediane overleving en tumorrespons hebben we deze resultaten vergeleken met het systematische literatuuronderzoek naar yttrium-90 microsferen bij inoperabel HCC in de salvage setting in het standpunt uit 2011 (zie voetnoot 2). Voor wat betreft de uitkomst complicaties hebben we de resultaten vergeleken met enkele recente RCT's naar yttrium versus sorafenib bij inoperabel HCC (Vilgrain, 2017⁵; Chow, 2018⁶; Garin, 2021⁷). Reden is dat in het standpunt geen onderscheid wordt gemaakt naar de ernst van de complicaties. Het nadeel van deze RCT's is wel dat het vooral patiënten betreft met een gevorderd stadium HCC (BCLC C).

De indirecte vergelijking laat het volgende zien:

De mediane overleving is tussen 7-17 maanden voor yttrium en 14,9 maanden voor holmium.

De tumorrespons varieert van 11-42% voor yttrium en is 54% voor holmium.

Graad 3-5 complicaties treden op na yttrium-90 radioembolisatie bij 28-76% van de patiënten t.o.v. 23% van de patiënten na holmium-166 radioembolisatie. De hogere percentages bij yttrium zijn onder meer te verklaren door het tumorstadium.

Samengevat lijken de resultaten erop te wijzen dat holmium ongeveer even effectief is als yttrium.

Screening richtlijnen

In de richtlijn Hepatocellulair carcinoom (2013) van het Integraal Kankercentrum Nederland⁸ en de geüpdate richtlijn Hepatocellulair carcinoom (2021) van de European Society for Medical Oncology (ESMO)⁹ wordt de plaats van radioembolisatie met yttrium-90 microsferen in de behandeling van HCC besproken. In beide richtlijnen worden geen aanbevelingen gedaan over radioembolisatie met holmium-166 microsferen. We verwachten dat de aanbevelingen m.b.t. yttrium-90 microsferen doorgetrokken kunnen worden naar holmium-166.

Kosten

De prijs voor een enkele behandeling met holmium-166 radioembolisatie bedraagt in totaal €18.000,- (zie voetnoot 4). De totale kosten voor een enkele behandeling met yttrium-90 radioembolisatie zijn €19.000,-. In totaal komen in Nederland circa 100-150 patiënten met HCC per jaar in aanmerking voor behandeling middels radioembolisatie.

Aangezien holmium-166 radioembolisatie *in de plaats van* yttrium-90

⁵ Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1624-36.

⁶ Chow PKH, Gandhi M, Tan S, et al. SIRveNIB: Selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1913-1921.

⁷ Garin E, Tselikas L, Guiu B, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomized, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 17-29.

⁸ Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn Hepatocellulair carcinoom 1.0, 2013.

⁹ Vogel A, Martinelli E. Updated treatment recommendation for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology* 2021, 32: 801-805.

radioembolisatie overwogen kan worden, zullen er geen extra patiënten behandeld worden. Deze patiënten zouden zonder de mogelijkheid van holmium-166 radioembolisatie immers met yttrium-90 radioembolisatie behandeld worden. Omdat de behandeling met holmium-166 microsferen niet gepaard gaat met meerkosten, zullen er dus geen extra kosten optreden.

Bespreking

In 2011 werd geconcludeerd dat yttrium-90 radioembolisatie bij de indicatie inoperabel HCC in de salvage setting voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Holmium-166 radioembolisatie wordt beschouwd als een technische variant van yttrium-90 radioembolisatie. De beschikbare evidence wijst erop dat holmium tot ongeveer dezelfde resultaten leidt als yttrium bij de indicatie inoperabel HCC in de salvage setting. Deze interventie-indicatie combinatie voldoet daarmee aan de SWP. Verder gaat het hier om een kleine groep patiënten en zijn de kosten van holmium-166 radioembolisatie vergelijkbaar met die van yttrium-90 radioembolisatie, waardoor de financiële risico's beperkt zijn.

Er bestaat een waarborgendocument met afspraken die door de beroepsgroepen en patiëntenvereniging zijn gemaakt over gepast gebruik van yttrium-90 en holmium-166 radioembolisatie bij de indicatie CRC. Wij hebben de beroepsgroep verzocht om dit waarborgendocument aan te vullen met afspraken rond de indicatiestelling en evaluatie van radioembolisatie bij HCC. Dit verzoek is positief ontvangen en er wordt momenteel gewerkt aan een nieuwe versie van het waarborgendocument. Zodra deze gereed is, zal hij gedeeld worden met het Zorginstituut waarna het openbaar gemaakt zal worden op de website van het Zorginstituut.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Datum
6 oktober 2022

Onze referentie
2022040630