Zorginstituut Nederland

Beoordelingsformulier verkenning

Radio-embolisatie bij patiënten met niet-resectabele neuro-endocriene levermetastasen

Analyse en selectiecriteria voor agendering/prioritering duidingen

Vraag 1
Van wie is het verzoek om een duiding?

- ☑ Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- ☑ Beroepsverenigingen, nl. Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), Nederlandse Vereniging voor Interventieradiologie (NVIR), ENETS-expertisecentra

Vraag 2
Wat zijn verwachtingen van partijen?

- ZN geeft aan dat de interventie bij andere door het Zorginstituut beoordeelde indicaties voldoet aan SWP in salvage-situatie, bij bewijs van lager niveau. En dat dit het lastig maakt voor verzekeraars om te beoordelen of bij een andere indicatie er voldoende bewijs is. Daarnaast zijn de kosten aanzienlijk hoger dan voor de huidige standaardzorg.
- De beroepsverenigingen verwachten dat de betreffende interventie als vergoede zorg kan worden toegevoegd aan de huidige locoregionale behandelmogelijkheden.

Vraag 3
Wat is de interventie en bij welke indicatie wordt die ingezet?

Het betreft een locoregionale behandeling met selectieve interne radiotherapie (SIRT/TARE), ofwel radioembolisatie, bij patiënten met niet-resectabele levermetastasen van een neuro-endocriene tumor (NELM).

Radioembolisatie is een transkatheter intra-arteriële procedure die wordt uitgevoerd door een interventieradioloog en nucleair geneeskundige. Hierbij worden met radioactieve isotopen beladen microsferen (microscopisch kleine bolletjes gevuld met een radioactieve stof) rechtstreeks in de arteria hepatica geïnjecteerd om een hoge dosis straling toe te dienen aan een of meer leverlaesies.

Bij levermetastasen zijn er ook andere locoregionale behandelopties. TAE (Transarteriële Embolisatie), TACE (Transarteriële Chemo-Embolisatie) en SIRT/TARE zijn 3 vormen van locoregionale behandelingen voor lever(uitzaaiingen) via de leverslagader, waarbij het voornaamste verschil ligt in het middel dat wordt ingebracht: TAE richt zich primair op het afsluiten van de bloedtoevoer naar de tumor (zonder medicijnen), TACE voegt chemotherapie toe aan deze bolletjes, en SIRT/TARE gebruikt radioactieve bolletjes voor inwendige bestraling. Een ander belangrijk verschil ligt in de kosten van de behandeling waarbij SIRT/TARE ongeveer 10x duurder is dan TACE

Patiëntenpopulatie

Afbakening en plaatsbepaling beroepsverenigingen
Patiënten met niet-resectabele neuro-endocriene levermetastasen (NELM, deze plaatsbepaling heeft betrekking op neuro-endocriene neoplasie (NEN)[1], dus zowel neuro-endocriene tumor (NET) als neuro-endocrien carcinoom (NEC)), indien de lever de dominante lokalisatie is van de metastasen.

Afbakening ZN
Volwassen patiënten met een lever-dominante neuro endocriene tumor of levermetastasen van een NET, al dan niet met symptomen van een carcinoïd syndroom, die uitbehandeld zijn met reguliere behandelopties.

Interventie
De beroepsverenigingen geven aan dat Holmium-166 microsferen sinds 2025 niet meer beschikbaar zijn. In 2026 zijn in Nederland twee CE-gemarkeerde producten voor radioembolisatie op de markt:
• yttrium-90-harsmicrosferen (SIR-Spheres® van Sirtex).
• yttrium-90-glasmicrosferen (TheraSphere® van Boston Scientific).

Positionering van locoregionale behandelingen in het behandelalgoritme: in plaats van de eerdere positionering in een salvage setting na falen van systeemtherapie wordt de behandeling nu gepositioneerd als alternatief in de eerste lijn bij patiënten met lever-dominante ziekte.

ZN omschrijven de interventie als selectieve interne radiotherapie (SIRT/TARE) met Yttrium 90 microsferen of Holmium-166 microsferen.

Vraag 4
Gaat het om bestaande zorg of om meer innovatieve zorg?

Binnen Nederland wordt deze behandeling reeds toegepast in ENETS-expertisecentra, na individuele goedkeuring door zorgverzekeraars (coulance).

Vraag 5
Wat is de claim?

SIRT/TARE bij NELM is een waardevolle aanvulling als behandeling in de eerste lijn naast de al beschikbare embolisatiemethoden (TACE en TAE) ook bij onbewezen superioriteit van een van de behandelmodaliteiten op basis van klinische evidentie. Ook zijn er aanwijzingen voor een gunstiger bijwerkingenprofiel van radio-embolisatie en een lagere belasting voor de patiënt (poliklinische toepassing en frequentie van toepassing).

Vraag 6
Heeft het Zorginstituut al eerder een uitspraak over de stand van de wetenschap en praktijk gedaan voor deze interventie-indicatiecombinatie?

☑ ja, negatief

[1] Neuro-endocriene neoplasie (NEN) is de verzamelnaam voor neuro-endocriene tumoren (NET, graad 1 en 2) en neuro-endocriene carcinomen (NEC, graad 3)

Indien negatief: waarom wordt om een herbeoordeling gevraagd?
In 2011 heeft het Zorginstituut een rapport uitgebracht over radioembolisatie bij levermaligniteiten[2]. Hierin werd geconcludeerd dat yttrium-90 radioembolisatie op basis van de op dat moment beschikbare studies uitsluitend bij de indicatie niet-resectabel hepatocellulair carcinoom (HCC) zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk was. Daarnaast werd geconcludeerd dat het toepassen van radioembolisatie bij onder andere de indicatie levermetastasen van NET *niet* conform de stand van de wetenschap en praktijk was. De beroepsverenigingen geven aan dat voor radio-embolisatie de laatste jaren toenemend en relevant bewijs is gepubliceerd voor patiënten met niet-resectabele NELM. Nederlandse ENETS-expertisecentra passen deze behandeling reeds toe na goedkeuring van de zorgverzekeraar voor een specifieke patiënt.

Gerelateerde standpunten
- Standpunt TACE bij NELM (2014).[3]
  Conclusie: TACE als salvage behandeling van niet-resectabele functionele NELM voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP).
- Standpunt Standpunt Y-90 radioembolisatie bij colorectale niet-resectabele levermetastasen (2016).[4]
  Conclusie: radioembolisatie als salvage behandeling voldoet aan SWP.

ZN merkt op dat er positieve beoordelingen zijn gedaan bij lage kwaliteit van bewijs. Bij colorectale levermetastasen voldoet de behandeling aan SWP, en voor een andere vorm van embolisatie (TACE) bij deze indicatie is ook geconcludeerd dat voldaan wordt aan SWP ondanks lage kwaliteit van bewijs. Echter voor deze indicatie-interventiecombinaties zijn er geen behandelalternatieven en vindt behandeling plaats in de salvage setting.

Vraag 7
Geef een korte beschrijving van de bestaande evidence.

De beschikbare wetenschappelijke onderbouwing voor SIRT/TARE bij levermetastasen NELM bestaat uit retrospectieve case series en retrospectieve vergelijkende studies. Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) voor deze indicatie. De NICE richtlijn heeft een literatuuranalyse gedaan, hieronder is een overzichtsstudie beschreven (Ngo, 2021) waarin resultaten van vergelijkende studies zijn opgenomen.

Ngo, 2021 is een meta-analyse van zes retrospectieve vergelijkende studies (Egger, 2020; Minh, 2017; Chen, 2017; Singla, 2016; Engelman, 2014; Ozkan, 2013). In totaal 643 patiënten (TACE n=422, TARE n=221). De studiegegevens over radioembolisatie zijn afkomstig van voornamelijk retrospectieve studies met heterogene studiepopulaties.

Resultaten
Patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen de groepen voor leeftijd, geslacht, tumorlast in de lever, tumor stadiering en ECOG score.

Overall survival
Patiënten behandeld met TACE hadden betere overall survival (range 16,8 tot 81,9 maanden)

[2] Innovatieve DBC beoordeling van radioembolisatie bij levermaligniteiten. Zorginstituut Nederland, 2011.
[3] Transarteriële chemoembolisatie (TACE) bij neuroendocriene levermetastasen. Zorginstituut Nederland, 2014.
[4] Yttrium–90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen. Zorginstituut Nederland, 2016.

dan patiënten behandelt met TARE (range 14,5 tot 66,8 maanden) (OR 1,92; 95%CI 1,14 tot 3,22, p = 0,014).

Hepatic progression-free survival
Geen verschillen tussen TACE en TARE (OR 1,01; 95%CI 0,75 tot 1,35; p = 0,96).

Tumorrespons
Geen verschillen in de eerste 3 maanden (OR 2,87; 95%CI 0,81 tot 10,21; p = 0,10) of na 3 maanden (OR 0,98; 95%CI 0,12 tot 7,86; p = 0,99).

Complicaties
Er werden geen verschillen in ernstige complicaties gerapporteerd.
Ernstige complicaties: 6,9% bij TACE versus 8,5% bij TARE (OR 1,16; 95% CI 0,54 tot 2,48; p = 0,71).

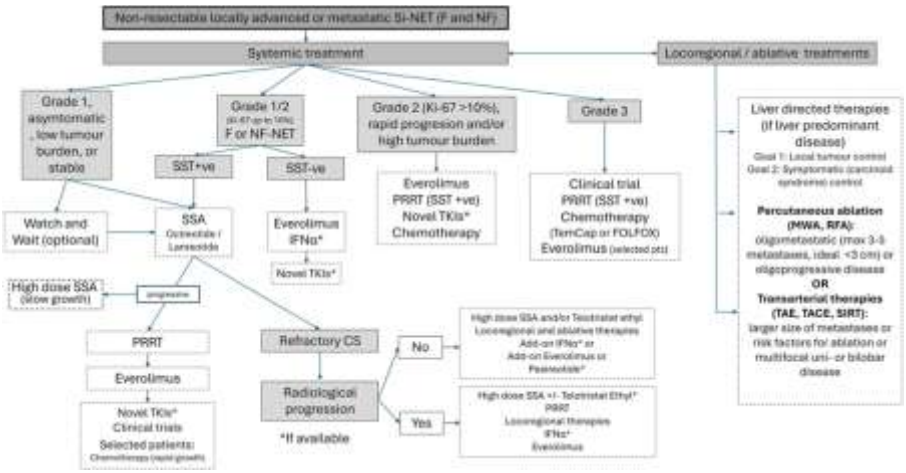
Conclusie
De auteurs concluderen dat er geen verschillen in tumor response werd gevonden en een betere overall survival voor TACE vergeleken met TARE.

Deze conclusie komt overeen met de conclusie uit de evidence synthese uit de NICE richtlijn (2024). Op basis van de literatuur is er geen meerwaarde voor TARE tov TACE gerapporteerd. Een **theoretisch** voordeel van TARE tov TACE zou zijn dat bij TARE de volledige leverhelft (hemi-lever) behandeld kan worden wat vooral van belang is voor diffuse of miliaire tumoren (veel kleine verspreide uitzaaiingen). Daarnaast zou er minder initiële levertoxiciteit zijn (dat wil zeggen dat in vergelijking met TACE, TARE beter wordt verdragen en gepaard gaat met minder ernstige bijwerkingen, zoals minder pijn en misselijkheid (bron: Egger, 2020)). De beroepsgroepen beschrijven dat radio-embolisatie de voorkeur kan hebben bij patiënten met een verhoogd risico op ischemische complicaties omdat de behandeling minder afhankelijk is van volledige vaatocclusie. Daarnaast wordt voorafgaand aan de behandeling met radio-embolisatie een angiografie en simulatie van de behandeling wordt uitgevoerd, waarmee de effectiviteit en veiligheid beter voorspeld en gecontroleerd kunnen worden dan bij TAE of TACE.

Vraag 8
Is er een richtlijn beschikbaar voor de te beoordelen indicatie en zo ja, wat is de aanbeveling over toepassing van de interventie?

ENETS-richtlijn
In de European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)-richtlijn uit 2024 wordt het gebruik van trans-arteriële behandelingen overwogen bij patiënten met lever-dominante ziekte die niet geschikt zijn voor chirurgie en/of ablatie vanwege het aantal, de grootte (>3 cm) en/of de locatie van de levermetastasen (Lamarca 2024). Bij patiënten met resectabele levermetastasen blijft chirurgie de behandeling van voorkeur. Locoregionale therapieën zijn primair bedoeld voor patiënten die geen chirurgische kandidaten zijn, maar kunnen wel vroeger in het behandeltraject worden ingezet dan voorheen, na bespreking in een multidisciplinair team. Een belangrijke wijziging t.o.v. de oude richtlijn uit 2016 is de positionering van locoregionale behandelingen in het behandelalgoritme. In plaats van toepassing in een salvage setting na falen van systeemtherapie wordt het nu gepositioneerd als alternatief in de eerste lijn bij patiënten met lever-dominante ziekte naast systemische therapieën.

Omdat er onvoldoende klinisch bewijs is om een voorkeur uit te spreken voor een specifieke trans-arteriële behandeling, wordt de keuze tussen TAE, TACE en radio-embolisatie in belangrijke mate bepaald door de ervaring en voorkeur van het behandelcentrum met een bepaalde techniek.



Uit: European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours

De ENETS-expertisecentra in Nederland hebben voor hun richtlijn geen literatuuronderzoek uitgevoerd, maar zich gebaseerd op de literatuur uit de NICE richtlijn[5]. Zij geven aan dat de bevindingen hieruit bevestigd worden door eigen data uit het ENETS expertisecentrum UMC Groningen en een systematische literatuur review en meta analyse van (Zheng 2026). In deze laatste studie wordt een overzicht gegeven van de effectiviteit en veiligheid van Y-90 radioembolisatie bij NELM, dit betreft echter geen vergelijkend onderzoek.

NICE richtlijn
In de NICE richtlijn (2024)6 wordt SIRT als mogelijke behandeloptie beschouwd. NICE concludeerde dat radioembolisatie de tumorgroei van tumoren die naar de lever gemetastaseerd zijn onder controle kan houden, de tumor gerelateerde symptomen kan verminderen en dat er zich ernstige complicaties kunnen voordoen, maar dat deze weinig voorkomen en goed bekend zijn.

Er is in de richtlijn geen concrete uitwerking gegeven voor patiëntselectie of positionering ten opzichte van alternatieve behandelingen. Er wordt aangegeven dat voor sommige patiënten (zonder nadere specificatie of onderbouwing) SIRT beter verdagen zou kunnen worden dan andere beschikbare locoregionale behandelingen. NICE benadrukt een gebrek aan RCTs die radioembolisatie rechtstreeks vergelijken met andere levergerichte opties (TACE/TAE) of systemische therapieën, waardoor de relatieve meerwaarde onduidelijk blijft.

De onderbouwing is hoofdzakelijk gebaseerd op retrospectieve data.
De literatuurevaluatie in NICE richtlijn was gebaseerd op circa 1.965 patiënten uit negen

[5] Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, Kos-Kudla B, Kjaer A, Partelli S, Rinke A, Janson ET, Thirlwell C, van Velthuysen MF, Vullierme MP, Pavel M. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. J Neuroendocrinol. 2024 Sep;36(9):e13423. doi: 10.1111/jne.13423. Epub 2024 Jul 8. PMID: 38977327.

[6] Selective internal radiation therapy for neuroendocrine tumours that have metastasised to the liver, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidance HTG720 (published May 16, 2024).

onderzoeken in acht publicaties, waaronder twee systematische reviews en meta-analyses (Frilling 2019a, Ngo 2021), een groot retrospectief vergelijkend onderzoek met 248 patiënten (Egger 2020), een analyse van 170 patiënten in een internationaal register (Wong 2022), een internationale retrospectieve case serie met 244 patiënten (Braat 2019) en kleinere retrospectieve (Frilling 2019b, Tomozawa 2018) en prospectieve (Braat 2020, Cramer 2017) onderzoeken.

De belangrijkste uitkomstmaten waren: kwaliteit van leven, tumorcontrole in de lever, symptoomrespons, algehele overleving (OS) en leverprogressievrije overleving ('hepatic' PFS ofwel hPFS) (NICE 2024).

ESMO-richtlijn
In de ESMO-richtlijn (2020)[7] is SIRT/TARE opgenomen in het behandelschema als behandeloptie, zonder nadere onderbouwing of indicatiecriteria voor patiëntselectie ten opzichte van andere locoregionale behandelopties (zoals TACE en TAE). In het behandelschema zijn locoregionale behandelopties waaronder radioembolisatie niet alleen na falen van systemische behandeling in de salvage setting opgenomen, maar ook beschreven als vroege toepassing (tumorreductiebehandeling).

Het standpunt van de beroepsverenigingen in Nederland
Ten aanzien van de *plaatsbepaling* van radioembolisatie: het behandeldoel van radioembolisatie is in de meeste gevallen niet curatief, maar gericht op tumorcontrole en symptoomverlichting. Dit omvat cytoreductie (vermindering van tumorvolume), het vertragen van ziekteprogressie, verbetering van hormonale of tumor gerelateerde klachten en het behoud van leverfunctie.

Ten aanzien van de *voorkeur van SIRT/TARE ten opzichte van andere beschikbare embolisatiebehandelingen*: er zijn patiëntgroepen te onderscheiden waarbij een bepaalde behandeling theoretisch meer voordeel biedt, maar is er geen universele voorkeursstrategie. De optimale keuze berust op een integrale (multidisciplinaire) afweging van tumorbelasting, distributie van ziekte, leverfunctie, klinische conditie en lokale expertise.

Vraag 9
Zijn er lopende studies of zo mogelijk gestart?

Er zijn zover bekend geen lopende studies die de pakketvraag beantwoorden.

Vraag 10
Wat zijn de kosten van de interventie per patiënt en om hoeveel patiënten per jaar gaat het ongeveer?

De kosten van SIRT/TARE (DBC 990062021) bedragen circa €30.000 per behandeling, dit is aanzienlijk hoger dan die van de huidige standaardbehandeling TACE (DBC 990062006) circa €3.000 per behandeling) (bron: ZN)

Het betreft een zeldzame aandoening, met een incidentie van 1.471 patiënten (NET: 1.033 patiënten en NEC: 438 patiënten) op basis van cijfers van het IKNL uit 2018[8]. NET

[7] Pavel et al., 2020 Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, 31 (7), p 844-860, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304.

[8] https://iknl.nl/kankersoorten/neuro-endocriene-neoplasie/cijfers/incidentie.

metastaseren met name naar de lever (ca. 80% van de patiënten met metastasen heeft levermetastasen)

Op basis van een berekening door de beroepsgroepen zouden er 203 patiënten per jaar in aanmerking komen voor een trans-arteriële behandeling, waarvan 1/3 radioembolisatie zou krijgen, omdat er geen voorkeur kan worden uitgesproken voor een van de embolisatiebehandelingen (TAE, TACE, TARE). Daarmee is de schatting circa 67 patiënten per jaar.
Zij benoemen hierbij dat vanwege gebrek aan data/onderzoeksgegevens, de keuze voor behandeling grotendeels afhankelijk is van de voorkeuren en ervaring met de technieken.

Vraag 11
Is er sprake van een lage of hoge ziektelast?

☑ hoge ziektelast, te weten:
De ziektelast bij neuro-endocriene tumoren is vaak hoog door een combinatie van chronische symptomen, de noodzaak tot langdurige behandeling en psychische impact. Hoewel specifieke DALY-cijfers ontbreken[9], vallen NETs onder de "nieuwvormingen" (kanker), een groep die in 2040 de meeste ziektelast in Nederland zal veroorzaken (bron: RIVM Rapport Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV), 2018.[10]

Vraag 12
Zijn er problemen in de uitvoeringspraktijk (te verwachten) resp. andere maatschappelijke belangen?

Voor zover bekend geen problemen in de uitvoering te verwachten dan wel geen andere maatschappelijke belangen.

Advies na verkenning

Advies
Een beoordeling SWP en instroom van deze interventie in het basispakket als aanvullende behandeloptie voor patiënten met NELM lijkt nu niet aan de orde omdat er onvoldoende evidence beschikbaar is waaruit een conclusie kan worden getrokken over de effectiviteit van de interventie-indicatiecombinatie.

[9] Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420–444. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6987.

[10] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. (2018). Een gezond vooruitzicht: Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2018 (VTV-2018). RIVM. https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0030.pdf.