

Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen

Datum 18 februari 2016
Status Definitief

Colofon

Volgnummer 2015042366

Auteur(s) mw. dr. J.S. Frankema-Mourer, mw. J. Heymans, arts
beleid en advies, MPH

Afdeling Sector Zorg

Uitgebracht aan

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Centrale vraag—7
2	Wanneer valt een behandeling onder de basisverzekering?—9
2.1	De criteria volgens de Zorgverzekeringswet—9
2.2	Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9
2.2.1	Geneeskundige zorg—9
2.2.2	Stand van de wetenschap en praktijk—9
2.2.3	Beoordelingsproces—10
3	Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk—11
3.1	Achtergrondinformatie colorectaal carcinoom en colorectale levermetastasen—11
3.1.1	Epidemiologie colorectaal carcinoom en colorectale levermetastasen—11
3.1.2	Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling colorectale levermetastasen—11
3.1.2.1	Locale chirurgie—11
3.1.2.2	Lokale niet-chirurgische therapieën—12
3.1.2.3	Systemische therapie—13
3.1.3	Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie—13
3.1.3.1	Eerdere beoordeling—14
3.2	Zoeken en selecteren van evidence/informatie—14
3.2.1	Patiëntenpopulatie—14
3.2.2	Relevante uitkomstmaten—14
3.2.3	Relevante follow-up duur—15
3.2.4	Vereiste methodologische studiekekenmerken—15
3.2.5	Zoekstrategie en selectie literatuur—15
3.2.5.1	Zoektermen—15
3.2.5.2	Informatiebronnen—16
3.2.5.3	Selectiecriteria—16
4	Resultaten—17
4.1	Resultaten literatuursearch—17
4.2	Kwaliteit en kenmerken van de geselecteerde studies-salvage behandeling—17
4.2.1	Systematische review—17
4.2.2	Vergelijkende studies—17
4.2.3	Niet-vergelijkende studies—18
4.3	Effectiviteit-salvage behandeling—19
4.3.1	Cruciale uitkomstmaten—19
4.3.2	Belangrijke uitkomstmaten—20
4.4	Standpunten en richtlijnen—20
4.4.1	Standpunten—20
4.4.2	Richtlijnen—22
4.4.3	Lopende klinische studies—22
5	Bespreking—25
5.1	Eerder standpunt uit 2011—25
5.2	Kwaliteit van bewijs—25

5.3	Gunstige en ongunstige effecten (complicaties)—25
5.4	Overwegingen passend bewijs—26
5.5	Standpunten en richtlijnen—26
5.6	Conclusie—26
6	Beoordelingsproces en standpunt—29
6.1	Raadpleging en consultatie partijen—29
6.1.1	Reactie NVVH/NVCO—29
6.1.2	Reactie NGIR/ NVvR—29
6.1.3	Reactie NVNG—30
6.1.4	Reactie NVMO—30
6.1.5	Reactie MDL—30
6.1.6	Reactie Werkgroep Radioembolisatie Interventies—30
6.1.7	Reactie Levenmetkanker—31
6.1.8	Reactie Inspire2Live—31
6.1.9	Reactie van Zorginstituut op commentaar geconsulteerde partijen—32
6.2	Vervolgbijsamenkomst met geconsulteerde partijen—33
6.2.1	Reactie NVVH—33
6.2.2	Reactie NVNG—33
6.2.3	Reactie NVMO—34
6.2.4	Reactie NVvR—34
6.2.5	Reactie Levenmetkanker—34
6.2.6	Brief namens patiëntenorganisatie en beroepsgroepen—34
6.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—35
7	Consequenties voor de praktijk—37
7.1	Ingangsdatum standpunt—37
7.2	Zorgactiviteiten—37
7.3	Aanspraakcode—37
7.4	Kostenconsequentieraming—37
7.5	Zorgverzekeraars: inkoop en modelovereenkomst—38
7.6	Zorgaanbieders: kwaliteit van zorg—38

Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies**Bijlage 2: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch****Bijlage 3: Overzicht van standpunten****Bijlage 4: Overzicht van richtlijnen****Bijlage 5: Overzicht van lopende klinische studies****Bijlage 6 Raming aantal patiënten****Bijlage 7: Schriftelijke consultatie****Bijlage 8: Waarborgendocument Yttrium-90 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting**

Samenvatting

Colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende maligniteit. Ongeveer 50-60% van de patiënten met colorectaal carcinoom ontwikkelen gedurende het beloop levermetastasen, waarvan slechts 15-30% resectabel zijn. Indien de levermetastasen niet resectabel zijn, komt de patiënt in aanmerking voor palliatieve systemische chemotherapie of lokale niet-chirurgische therapieën.

Intra-arteriële yttrium-90 radioembolisatie of selectieve inwendige radiotherapie (SIRT) is een lokale techniek, waarbij met de radioisotoop yttrium-90 beladen microsferen in de arteriële vaatvoorziening (a. hepatica) van levermetastasen worden gebracht. Na toediening lopen de microsferen vast in de arteriolen en leidt de hoge lokale dosis β -radiatie tot vernietiging van het tumorweefsel in de lever.

Er is onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit voor de effectiviteit van yttrium-90 radioembolisatie als eerste/tweedelijns behandeling bij niet-resectabele levermetastasen van colorectaal carcinoom. Yttrium-90 radioembolisatie voldoet derhalve niet aan de stand van de wetenschap en praktijk als eerste/tweedelijns behandeling bij niet-resectabele levermetastasen van colorectaal carcinoom.

Voor yttrium-90 radioembolisatie als salvage behandeling bij niet-resectabele colorectale levermetastasen geldt dat hoewel het bewijs voor de effectiviteit van lage kwaliteit is het een behandeling is met een groot effect op de totale overleving en met voornamelijk milde bijwerkingen. Voor een gepaste toepassing van yttrium-90 radioembolisatie binnen het pakket is een goed onderbouwd indicatieprotocol, gezamenlijk opgesteld door de wetenschappelijke verenigingen en patiëntenvereniging Levenmetkanker en Stichting Patiënten Kanker Spijsverteringskanaal (SPKS). Behandeling dient uitsluitend in expertisecentra met goede dataregistratie plaats te vinden. Met deze waarborgen voor gepast gebruik concludeert het Zorginstituut dat yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij niet-resectabele levermetastasen van colorectaal carcinoom.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Op 29 september 2011 heeft het Zorginstituut een rapport uitgebracht over radioembolisatie bij levermaligniteiten. Hierin werd geconcludeerd dat yttrium-90 radioembolisatie uitsluitend bij de indicatie inoperabel hepatocellulair carcinoom conform de stand van de wetenschap en praktijk is. De werkgroep Radioembolisatie Interventies van het UMC Utrecht heeft het Zorginstituut op 30 juli 2013 om een herbeoordeling verzocht van de salvage behandeling voor patiënten met colorectale levermetastasen, omdat er een medische behoefte is om radioembolisatie te kunnen toepassen voor deze indicatie. Bovendien zijn er sinds 2011 nieuwe publicaties in de literatuur verschenen.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag in dit standpunt is: voldoet yttrium-90 radioembolisatie voor de behandeling van niet-resectabele levermetastasen bij colorectaal carcinoom aan de stand van de wetenschap en praktijk

- als eerste/tweedelijns behandeling in combinatie met systemische chemotherapie vergeleken met systemische chemotherapie of;
- als salvage therapie vergeleken met maximaal ondersteunende therapie?

2 Wanneer valt een behandeling onder de basisverzekering?

2.1 De criteria volgens de Zorgverzekeringswet

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, indien deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving.

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

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Geneeskundige zorg wordt, voor zover in dit verband relevant, omschreven als: zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden (zie artikel 2.4, eerste lid Bzv). Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk (artikel 2.1, tweede lid Bzv).

2.2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

2.2.1 *Geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de 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 hij daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent hij die tot het deskundigheidsgebied van de beroepsgroep. 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.

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 Bzv benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij deze beoordeling is dat het geval.

2.2.2 *Stand van de wetenschap en praktijk*

Het draait daarom 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'. Wij gaan dan na of de interventie als effectief kan worden beschouwd. Onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen is beschreven in

het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).

De hoofdlijnen van ons beoordelingskader laten zich als volgt samenvatten. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' 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?

Vaste werkwijze is dat wij voor het beantwoorden van de vraag of de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' de principes van evidence-based medicine (EBM) volgen. Naast wetenschappelijke inzichten nemen wij ook de in de praktijk gevormde expertise en ervaringen van zorgverleners en zorggebruikers bij de beoordeling in ogenschouw. Dit komt in onze werkwijze op verschillende manieren tot uiting. Zo maken wij bijvoorbeeld gebruik van bestaande (internationale) EBM-richtlijnen en sluiten daar, indien mogelijk, bij aan. Bij het bepalen van het eindoordeel kunnen – afhankelijk van de kwaliteit van het gevonden bewijs en onder bepaalde voorwaarden – de in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen van professionals en patiënten bijdragen aan een positief standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2.2.3

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. Zo worden in beginsel professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars door middel van consultatie bij een beoordeling betrokken.

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 assessmentvraagstukken 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 assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

3.1 Achtergrondinformatie colorectaal carcinoom en colorectale levermetastasen

3.1.1 *Epidemiologie colorectaal carcinoom en colorectale levermetastasen*

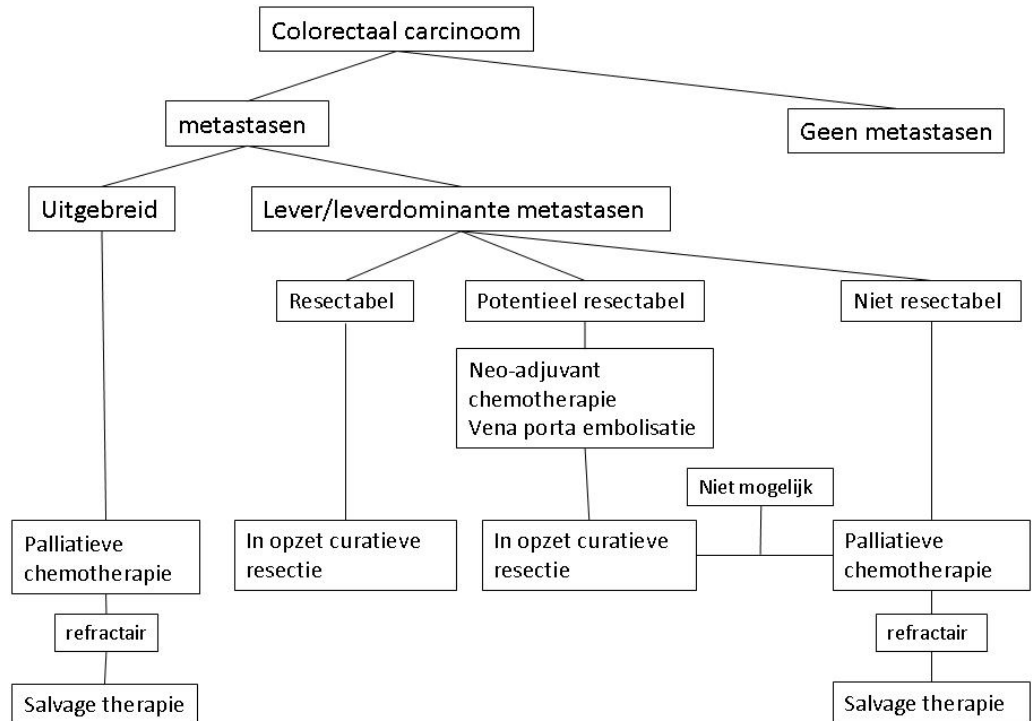
Colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende maligniteit en komt bij mannen iets vaker voor dan bij vrouwen¹. In Nederland worden per jaar meer dan 13.000 nieuwe patiënten met colorectaal carcinoom gediagnostiseerd². Ten tijde van de diagnose colorectaal carcinoom hebben 25% van de patiënten al levermetastasen¹. Ongeveer 50-60% van de patiënten ontwikkelen gedurende het beloop levermetastasen¹.

3.1.2 *Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling colorectale levermetastasen*

De primaire behandeling van colorectaal carcinoom wordt bepaald aan de hand van het stadium en wordt beschreven in de landelijke richtlijn Colorectaal carcinoom². In deze achtergrondrapportage wordt alleen de standaard behandeling van colorectale levermetastasen nader toegelicht².

3.1.2.1 Locale chirurgie

Levermetastasen zijn onder te verdelen in primair resectabel of secundair resectabel (na afname van de metastasen na systemische chemotherapie) of niet-resectabel (zie Figuur 1). Indien levermetastasen resectabel zijn, is een in opzet curatieve partiële leverresectie de gouden standaard; niet-resectabele levermetastasen komen alleen in aanmerking voor palliatie met lokale niet-chirurgische therapieën of systemische chemotherapie².



Figuur 1. Behandeling van colorectaal carcinoom

Na resectie van levermetastasen hebben geselecteerde patiëntengroepen een 5-jaars overleving van 30% tot 60% in recente publicaties². Slechts 15-30% van de levermetastasen blijken echter resectabel te zijn, vanwege lokale irresectabiliteit, extrahepatische uitbreiding of inoperabiliteit².

Bij normaal leverparenchym dient minimaal 20 procent van de lever over te blijven na resectie (=rest volume)². Indien er primair onvoldoende leverparenchym zou overblijven na resectie kan inductie systemische therapie om de levermetastasen te verkleinen en/of vena porta embolisatie om hypertrofie van de toekomstige restlever te induceren en/of resectie in 2 stadia worden overwogen². Leverresecties en combinatiebehandelingen worden alleen uitgevoerd in expertise centra².

3.1.2.2 Lokale niet-chirurgische therapieën

Indien de levermetastasen niet-resectabel zijn, dan komt de patient oa in aanmerking voor lokale niet-chirurgische therapieën, waarbij lokaal tumorweefsel vernietigd wordt². Lokale niet-chirurgische therapieën zijn onder te verdelen in thermale ablatieve therapieën, vasculaire en niet-vasculaire therapieën². Het Zorginstituut heeft in 2008 een systematische review laten verrichten naar niet-chirurgische locoregionale technieken bij primair levercelcarcinoom en levermetastasen door Kleijnen Systematic Reviews Ltd, en heeft naar aanleiding van de resultaten hiervan op 19 mei 2009 een standpunt uitgebracht, waarbij geconcludeerd werd, dat alleen arteria hepatica infusie voldoet aan stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van levermetastasen.

3.1.2.3 Systemische therapie

Systemische chemotherapie wordt niet standaard gegeven als peri-operatieve of adjuvante therapie bij resectabele metastasen².

Patiënten met primair niet-resectabele, maar potentieel resectabele levermetastasen dienen behandeld te worden met tenminste doublet chemotherapie met fluoropyrimidine + oxaliplatin (FOLFOX) of irinotecan (FOLFIRI) in combinatie met targeted therapie, dwz antilichamen tegen epidermal growth factor receptor (EGFR)(cetuximab, panitumumab) of vascular endothelial growth factor (VEGF)(bevacizumab)².

Voor patiënten met niet-resectabele metastasen, die in goede conditie zijn en voor behandeling met meerdere lijnen chemotherapie in aanmerking komen, is de standaard eerstelijns behandeling, systemische chemotherapie plus bevacizumab². Fluoropyrimidine monotherapie is voor deze groep patiënten een volwaardig alternatief voor combinatie chemotherapie². Bij de overige patiënten (lokale palliatie, matige conditie) heeft combinatie chemotherapie (fluoropyrimidine + oxaliplatin of irinotecan) de voorkeur². Met de huidige chemotherapieregimes worden mediane overlevingen gerapporteerd tot 2 jaar³⁻⁵.

3.1.3 *Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie*

Intra-arteriële yttrium-90 radioembolisatie, ook wel selectieve inwendige radiotherapie (SIRT) genoemd, is een lokale niet-chirurgische techniek die toegepast kan worden bij patiënten met niet-resectabele levermetastasen. Tijdens de behandeling worden hars (SIR-Spheres®) of glas (Theraspheres®) microsferen, beladen met de radioisotoop yttrium-90, via een liescatheter in de arteriële vaatvoorziening (a. hepatica) van de levermetastasen gebracht. Na toediening lopen de microsferen vast in de arteriolen en leidt de hoge lokale dosis β -radiatie tot vernietiging van het tumorweefsel in de lever⁶.

De rationale voor intra-arteriële behandeling van levermetastasen is dat tumoren in de lever voor hun bloedvoorziening afhankelijk zijn van de a. hepatica, terwijl gezond leverweefsel hoofdzakelijk door de v. porta van bloed wordt voorzien. Hierdoor is radioembolisatie selectief gericht tegen levermetastasen en blijft het gezonde leverweefsel vrijwel gespaard van de toxische effecten.

Voorafgaand aan de behandeling wordt een angiografie van de lever verricht om de vasculatuur/perfusie van de lever in kaart te brengen en extrahepatische shunting naar de gastrointestinale circulatie (maag, duodenum en pancreas) uit te sluiten⁷. Indien mogelijk worden extrahepatische shunts opgeheven met coiling van de communicerende vaten om depositie van yttrium-90 microsferen buiten de lever te voorkomen. Vervolgens wordt nog een technetium-99 macrogeaggregeerde albumine scan uitgevoerd om te beoordelen of er sprake is van hepatopulmonale shunting⁷.

De meest voorkomende bijwerking van radioembolisatie is het post(radio)embolisatie syndroom, dat meestal mild verloopt en gepaard gaat met buikpijn, misselijkheid/braken, koorts en vermoeidheid ($\leq 55\%$)⁷. Andere complicaties die weinig voorkomen, maar wel ernstiger kunnen verlopen zijn oa radiatie geïnduceerde leverziekte (RILD, 0-4%), galwegcomplicaties (<10%; radiatie cholecystitis waarvoor operatie <1%), portale hypertensie tgv leverfibrose (zelden), radiatie geïnduceerde pneumonitis (<1%) en gastrointestinale ulceratie (<5%)⁷.

3.1.3.1 Eerdere beoordeling

In 2011 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat nog onvoldoende bewezen is dat yttrium-90 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen effectief is, zowel in de eerstelijns als de salvage setting bij refractaire patiënten na chemotherapie.

In de eerstelijns setting lieten 2 gerandomiseerde studies verschillende uitkomsten mbt overleving en toxiciteit van yttrium-90 radioembolisatie icm systemische chemotherapie zien^{8,9}. De studies waren klein van opzet (n=70⁸ en n=21⁹), bevatten heterogene patiëntenpopulaties en waren verschillend wat betreft vergelijkende behandeling. Bovendien behoorde de gebruikte vergelijkende chemotherapie niet meer tot de standaardbehandeling.

In de salvage setting werd slechts 1 kleinere gerandomiseerde studie gevonden (n=44)¹⁰. Hendlisz et al. hebben radioembolisatie icm chemotherapie met chemotherapie bij chemorefractaire patiënten vergeleken. Het toegepaste chemotherapieregime met 5-FU was verouderd en niet meer de standaard behandeling. De studie rapporteerde een verschil in de mediane tijd tot progressie, maar geen significante winst in overleving in de met radioembolisatie behandelde groep, mogelijk door cross-over van patiënten van de controle arm naar de radioembolisatie arm na progressie.

3.2 Zoeken en selecteren van evidence/informatie

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICOT.
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend bewijsprofiel'.

3.2.1 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met colorectaal carcinoom met leverdominante niet-resectabele levermetastasen

3.2.2 *Relevante uitkomstmaten*

Cruciale uitkomstmaten

- overleving/mortaliteit
- kwaliteit van leven
- complicaties

Belangrijke uitkomstmaten

- progressievrije overleving
- tumorrespons¹

3.2.3 *Relevante follow-up duur*

- Eerste/tweedelijns behandeling: 3 jaar
- Salvage behandeling: 2 jaar

3.2.4 *Vereiste methodologische studiekenmerken*

Het Zorginstituut heeft het instrument "Passend bewijs" ontwikkeld om te beoordelen of er bij een vraagstelling naar de effectiviteit van een bepaalde behandeling valide redenen zijn om genoeg te nemen met studies van lager niveau dan het niveau van gerandomiseerd vergelijkend onderzoek.

Gezien de hoge incidentie van het colorectaal carcinoom zijn gerandomiseerde studies, waarbij yttrium-90 radioembolisatie eventueel in combinatie met systemische chemotherapie als eerste of tweedelijns (palliatieve) behandeling wordt vergeleken met de standaard systemische chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen mogelijk. Blindering van de patiënten en behandelaars is niet mogelijk, maar wel van de beoordelaars.

Voor de beoordeling als salvage therapie moeten yttrium-90 radioembolisatie vergeleken worden met palliatieve ondersteunende therapie/best supportive care (BSC). Aangezien patiënten uitbehandeld zijn, zullen gerandomiseerde vergelijkende studies minder goed haalbaar zijn en kunnen niet-gerandomiseerde vergelijkende studies als evidence voor onze beoordeling dienen.

Bij afwezigheid van gerandomiseerde of andere vergelijkende studies zou een sterk eenduidig effect in observationele studies ook iets kunnen zeggen over de effectiviteit van deze behandeling. Daarom werden ook niet-vergelijkende studies ≥ 20 patiënten overwogen.

3.2.5 *Zoekstrategie en selectie literatuur*3.2.5.1 *Zoektermen*

Zorginstituut Nederland heeft op 21 februari 2014 een literatuur search verricht met de zoektermen (microsphere*[tiab] OR radioembolisation OR radioembolization OR "selective internal radiation therapy" OR "selective internal radiotherapy" OR SIRT[tiab] OR "Yttrium 90" OR 90Y* OR Yttrium) AND (colorectal OR CRC[tiab]) AND (((liver OR hepato*[tiab] OR hepato*[tiab]) AND (metastases OR metastatic OR metastasis)) OR CRLM*[tiab]).

¹ RECIST criteria¹¹:

Berekening van respons obv de som van diameters van de tumorlesies

Complete respons: verdwijnen van alle tumorlesies na ≥ 4 weken

Partiële respons: $>30\%$ reductie de tumorlesies na ≥ 4 weken

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

Progressieve ziekte: $>20\%$ toename van de tumorlesies en absolute toename >5 mm of nieuwe tumorlesies na ≥ 4 weken

WHO criteria¹²:

Berekening van respons obv de som van oppervlakte van de tumorlesies

Partiële respons: $>50\%$ reductie van de tumorlesies na ≥ 4 weken

Progressieve ziekte: $>25\%$ toename van 1 of meer tumorlesies of nieuwe tumorlesies na ≥ 4 weken

De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 2.

3.2.5.2 Informatiebronnen

De literatuur search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van 1 september 2010 (zoekdatum beoordelingsrapport radioembolisatie bij levermaligniteiten dd 17 september 2010) tot 21 februari 2014.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent radioembolisatie: Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, AETNA, AHQR (Agency for Healthcare Quality and Research), American College of Radiology, ANTHEM, ASERNIP (Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures), Blue Cross Shield, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, Harvard Pilgrim Healthcare, HAS (Haute Autorité de Santé), LBI (Ludwig Bolz Institute), Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie en Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, NHS England (National Health Service), NICE (National Institute for Health Care and Excellence), NIHR (National Institute for Health Research), PREMIER Blue Cross, Regence Group, UnitedHealthcare.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor radioembolisatie: CBO (Centraal BegeleidingsOrgaan), DGVS (Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten), IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland), IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), National Guideline Clearinghouse.

3.2.5.3 Selectiecriteria

In –en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusiecriteria:

- Radioembolisatie
- Yttrium-90 microsferen
- Selectieve inwendige radiotherapie/SIRT
- Coloncarcinoom/colorectaal carcinoom
- Levermetastasen
- Gerandomiseerde studies
- Vergelijkende studies
- Systematische reviews
- Niet-vergelijkende studies ≥ 20 patiënten

Exclusiecriteria:

- Niet-vergelijkende studies < 20 patiënten

4 Resultaten

4.1 Resultaten literatuursearch

In de literatuur werden 28 publicaties (Bijlage 2), 14 standpunten (Bijlage 3) en 3 richtlijnen (Bijlage 4) gevonden. Selectie vond plaats op basis van de abstracts, die daarna volledig door twee beoordelaars werden bekeken.

De publicaties bevatten 2 systematische reviews^{6,13}, geen gerandomiseerde studies en 2 niet-gerandomiseerde vergelijkende studies^{14,15}. Omdat de systematische review van Saxena et al. resultaten van zowel yttrium-90 radioembolisatie als monotherapie (salvage therapie) als combinatietherapie met systemische chemotherapie (eerste/tweedelijns setting) samenvoegde, werd deze niet geïnccludeerd¹³. Verder werden 4 niet-vergelijkende studies met ≥ 20 patiënten geselecteerd¹⁶⁻¹⁹. In alle geselecteerde studies werd radioembolisatie in de salvage setting onderzocht. Over radioembolisatie in de eerste/tweedelijns setting werd geen nieuwe literatuur gevonden.

De geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 1.

4.2 Kwaliteit en kenmerken van de geselecteerde studies-salvage behandeling

4.2.1 *Systematische review Rosenbaum et al.*

In de systematische review van Rosenbaum et al. over yttrium-90 radioembolisatie werden voor mono- of salvage therapie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen 13 studies (n=810) met verschillende studie opzet geïnccludeerd, namelijk niet-gerandomiseerde vergelijkende studies (inclusief Bester et al, 2012¹⁴ en Seidensticker et al, 2012¹⁵) en niet-vergelijkende studies geïnccludeerd (inclusief Martin et al, 2012¹⁶ en Fahmueller et al, 2012¹⁷)⁶. De resultaten varieerden tussen de studies door verschillende inclusiecriteria, heterogeniteit van patiëntenpopulaties en methoden van responsmeting⁶. De patiëntenpopulaties waren heterogeen met betrekking tot prognostische factoren als voorafgaande behandeling (systemische chemotherapie en aantal lijnen, lokale technieken), tumorload (<25% tot $\leq 75\%$ van leverparenchym), aanwezigheid van extrahepatische metastasen en performance status⁶.

De systematische review heeft belangrijke beperkingen doordat studies van verschillende studie opzet werden samengevoegd en de kwaliteit van de studies onvoldoende werd beoordeeld.

4.2.2 *Vergelijkende studies Bester et al.*

Bester et al. hebben een retrospectieve studie verricht, waarbij behandeling met yttrium-90 radioembolisatie (n= 339) vergeleken werd met standaard zorg (n=51) bij niet-resectabele chemotherapie-refractaire levermetastasen van verschillende primaire tumoren, waaronder colorectaal carcinoom (respectievelijk n=224 en n=29)¹⁴. Onder standaard zorg werd conventionele of ondersteunende therapie (BSC) verstaan, waarbij conventionele therapie niet nader gedefinieerd werd (oa bevacizumab). De relatief kleinere controlegroep bestond uit patiënten, die geen yttrium-90 radioembolisatie ondergingen vanwege anatomie van a. hepatica, shunting naar long, keuze voor andere therapie (bv bevacizumab) of geen informed

consent. Patiënten die niet in aanmerking kwamen vanwege meer gevorderde ziekte werden niet in de controlegroep opgenomen. Baseline karakteristieken van de radioembolisatie- en controlegroep waren goed vergelijkbaar voor het gehele cohort, maar werden niet specifiek voor de groepen van colorectaal carcinoom vergeleken. De patiëntenpopulaties waren heterogeen ten aanzien van prognostische factoren (zie boven bij systematisch review). De voorafgaande behandeling en het aantal lijnen chemotherapie werd niet nader gespecificeerd, zodat niet duidelijk is of patiënten werden behandeld volgens de huidige standaard systemische chemotherapie (en met hoeveel lijnen). Overleving (maar niet de complicaties) werd afzonderlijk beoordeeld voor colorectale levermetastasen. Er werd geen follow-up duur vermeld. Overleving werd in de radioembolisatiegroep vanaf de interventie gemeten en in de controlegroep vanaf het polibezoek, waarbij beoordeeld werd of patiënten in aanmerking kwamen voor radioembolisatie (eerder tijdstip, informatiebias). Deze bias zal de resultaten van radioembolisatie echter eerder negatief dan positief hebben beïnvloed. De eerste auteur is consultant van Sirtex Medical (fabrikant van SIR-Spheres®).

Seidensticker et al.

Seidensticker et al. hebben yttrium-90 radioembolisatie icm BSC vs. BSC vergeleken bij niet-resectabele chemotherapie-refractaire leverdominante levermetastasen van colorectaal carcinoom in een relatief kleine studie¹⁵. 29 behandelde patiënten werden retrospectief gematcht met controles uit een cohort van >500 patiënten obv voorafgaande behandeling en tumorload en vervolgens op basis van ≥ 2 van 4 criteria: percentage aangedaan leverweefsel, synchrone vs. metachrone levermetastasen, aanwezigheid van stijging van alkalische fosfatase of carcino embryonaal antigeen spiegels. De baseline tabel laat geen verschillen tussen de groepen zien. Het betreft heterogene patiëntenpopulaties. Beide groepen werden eerder met standaard systemische chemotherapie met targeted therapie behandeld (interventie vs. controlegroep: bevacizumab: 15/29 vs. 14/29; cetuximab: 15/29 vs. 19/29). Omdat de controlepatiënten geen yttrium-90 embolisatie aangeboden kregen (reden onbekend), is er een onduidelijk risico op selectiebias. De tumorrespons werd in de behandelde groep gemeten met klinisch en radiologisch onderzoek, terwijl voor de beoordeling van de controlegroep geen radiologisch onderzoek vereist was (informatiebias). Het is niet aannemelijk dat deze bias heeft geleid tot gunstigere resultaten in de interventiegroep. Bij 1/29 patiënten van de radioembolisatiegroep kon geen respons gemeten worden vanwege voortijdig overlijden. De follow-up duur is onbekend. 9/29 patiënten werden na progressie na yttrium-90 radioembolisatie verder behandeld met systemische chemotherapie. De trial werd deels gefinancierd door Sirtex Medical Limited. Twee auteurs hebben reisvergoedingen en 2 auteurs hebben research grants en consultantvergoedingen ontvangen.

4.2.3

Niet-vergelijkende studies

Martin et al.

Martin et al. hebben retrospectief de uitkomsten van yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen (n=24) onderzocht¹⁶. De patiëntenpopulatie was heterogeen mbt tumorload in de lever en aanwezigheid van extrahepatische metastasen. Vijftig procent van de patiënten werd met ≥ 3 lijnen chemotherapie behandeld, maar het is onbekend met welke systemische chemotherapie en of deze conform de huidige standaard behandeling was. De performance status en de follow-up werden niet vermeld en de complicaties werden beperkt beschreven. De studie heeft risico op zowel selectie als recallbias (toxiciteit).

Fahmueller et al.

In een prospectief niet-vergelijkend onderzoek hebben Fahmueller et al. na yttrium-90 radioembolisatie bij uitbehandelde patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen (n=49) nucleosomen en biomarkers gemeten¹⁷. De tabel met baselinekarakteristieken is summier en bevat geen informatie over tumorload in de lever en aanwezigheid van extrahepatische metastasen. Het merendeel van de patiënten werd behandeld met FOLFOX en FOLFIRI. Het is onduidelijk of ze behandeld werden met targeted therapie. De studie heeft risico op selectiebias en informatiebias, omdat de respons niet bij de patiënten op hetzelfde tijdstip werd gemeten. De follow-up duur is niet bekend; 1 patiënt was lost to follow-up.

Benson et al.

Benson et al. hebben een prospectieve niet-vergelijkende studie gedaan naar yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij patiënten met niet-resectabele levermetastasen (n=151), waaronder colorectale levermetastasen (n=61) met risico op selectiebias¹⁸. De baselinekenmerken werden alleen vermeld voor de gehele (heterogene) groep. De follow-up duur is onbekend. Complicaties werden in beoordeeld in de gehele populatie, maar niet afzonderlijk in beide groepen. De studie werd gesponsord door Nordion (fabrikant van Therasperes®), 5 auteurs zijn adviseurs van Nordion en 3 auteurs zijn werknemers van Nordion.

Schonewolf et al.

Schonewolf et al. hebben retrospectief met een niet-vergelijkend onderzoek de resultaten van yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen (n=30) gerapporteerd¹⁹. Het betreft wederom een heterogene patiëntenpopulatie met risico op selectiebias. De baseline tabel bevat geen informatie over het percentage patiënten met extrahepatische metastasen. Bijna de helft van de patiënten (14/29) werd met targeted therapie met bevacuzimab voorbehandeld. Het is onduidelijk of ook was voorbehandeld met andere targeted therapie. De follow-up duur werd niet vermeld. Een van de auteurs heeft grants van Sirtex gekregen.

4.3 Effectiviteit-salvage behandeling

4.3.1 Cruciale uitkomstmaten

Overleving

In de systematische review van Rosenbaum et al.⁶ bedroeg voor monotherapie de totale overleving 8.3-15.2 maanden en de 1-jaarsoverleving 37-59%.

In de vergelijkende studie van Bester et al. was de mediane totale overleving voor patiënten met colorectale levermetastasen significant hoger in de radioembolisatiegroep dan de controlegroep, namelijk 11.9 vs. 6.3 maanden ($p < 0.001$)¹⁴.

De vergelijkende studie van Seidensticker et al. rapporteerde ook een significant hogere mediane totale overleving van 8.3 vs. 3.5 maanden (HR, 95% CI 0.15-0.48, $p < 0.001$) na radioembolisatie. In de multivariaat analyse was radioembolisatie de enige significante voorspellende factor voor verlengde overleving (HR 0.3, 95% CI 0.16-0.55, $P < 0.001$) en was tumorload significant geassocieerd met een verhoogde kans op sterfte (HR 1.03, 95% CI 1.0-1.06, $p = 0.028$).

In de niet-vergelijkende studies werd een mediane totale overleving van 8.8 maanden (Fahmueller et al.¹⁷ en Benson et al.¹⁸), 8.9 maanden (Martin et al.¹⁶) en 9.4 maanden (Schonewolf et al.¹⁹) gevonden.

Kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet in de geïncludeerde studies onderzocht.

Complicaties

In de vergelijkende studie van Seidensticker et al. traden voornamelijk passagere milde en self-limiting complicaties op¹⁵. De meest voorkomende complicatie was graad 1 buikpijn/misselijkheid (24 uur: 69%, 14 dagen 48.3%). Verder ontwikkelde 10.3% een graad 2 gastrointestinaal ulcus en 10.3% graad 3 RILD.

In de niet-vergelijkende studie van Martin et al. werden voornamelijk milde en reversibele bijwerkingen gevonden¹⁶. Van de patiënten ontwikkelde 8.3% een gastrointestinaal ulcus, waarvoor behandeling met protonpomp inhibitors werd gegeven.

4.3.2

*Belangrijke uitkomstmaten**Progressievrije overleving*

In de systematische review van Rosenbaum et al. bedroeg de range van progressievrije overleving voor monotherapie 3.9-9.2 maanden⁶.

In de vergelijkende studie van Seidensticker et al. was de mediane progressievrije overleving 5.5 maanden in de radioembolisatiegroep vs. 2.1 maanden in de BSC groep (NS? 95% CI en p niet vermeld)¹⁵.

In de niet-vergelijkende studies was de mediane progressievrije overleving 2.9 maanden (Benson et al.¹⁸), 3.2 maanden (Schonewolf et al.¹⁹) en 3.9 maanden (Martin et al¹⁶).

Tumorrespons

In de systematische review van Rosenbaum et al. had 18-46% een totale respons(compleet en partieel) bij monotherapie (salvage) met yttrium-90 radioembolisatie⁶.

In de vergelijkende studie van Seidensticker et al. had 41.4% van de patiënten een partiële respons, 17.2% stabiele ziekte en 37.9% progressieve ziekte na radioembolisatie¹⁵.

In niet-vergelijkende studie van Martin et al. had geen van de patiënten een respons (partieel of compleet)¹⁶. Benson et al.¹⁸ en Fahmueller et al.¹⁷ toonden respectievelijk een partiële respons bij 5.2% en 18.4%, stabiele ziekte bij 53.4% en 10.4% en progressie bij 41.4% en 71.4% aan.

4.4 Standpunten en richtlijnen

4.4.1

Standpunten

Er werden 14 standpunten en HTA rapporten gevonden, waarvan 6 van Amerikaanse en internationale zorgverzekeraars, 7 van internationale adviserende instituten/organisaties en 1 van het Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie (NGIR) en de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG).

CIGNA, Harvard Pilgrim Healthcare, PREMIER Blue cross en United Healthcare beschouwen yttrium-90 radioembolisatie als medisch noodzakelijk bij niet-

resectabele colorectale levermetastasen²⁰⁻²³. Anthem vergoedt radioembolisatie als palliatieve behandeling bij specifieke symptomen gerelateerd aan tumormassa van levermetastasen²⁴. Het standpunt van Blue Cross Blue Shield (of Massachusetts) is dat bij patiënten die geen geschikte kandidaat voor chemotherapie zijn of chemotherapie-refractair zijn, radioembolisatie medisch noodzakelijk kan zijn bij diffuse en progressieve niet-resectabele levermetastasen²⁵.

Het Italiaanse Agenzia per I Servizi Sanitari Regionali (agenas= nationaal agentschap voor regionale gezondheidsdiensten) stelt in de discussie van hun HTA rapport, dat yttrium-90 radioembolisatie voor de behandeling van colorectale levermetastasen een veelbelovende techniek is, die verder ontwikkeld zal moeten worden binnen protocollen van gerandomiseerde studies²⁶. De resultaten van lopende studies die afgerond worden moeten zo snel mogelijk gerapporteerd worden. Gezien het stadium en beloop van de ziekte, de potentieel hoge kosten en de onzekerheid over de effecten wordt aanbevolen om radioembolisatie slechts in enkele geselecteerde gevallen toe te passen.

HealthPACT (Health Policy and Advisory Committee on Technology Australia and New Zealand) voor ASERNIP (Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical) constateert in een technology brief rapport, dat het beschikbare wetenschappelijk bewijs veelbelovend lijkt voor de behandeling met radioembolisatie van colorectale levermetastasen²⁷. HealthPACT adviseert om geen verdere beoordeling van radioembolisatie te verrichten, maar eerst de resultaten van een grote internationale studie af te wachten.

Het Oostenrijkse Ludwig Boltzmann Institut (LBI) concludeert op basis van het beschikbare wetenschappelijke bewijs, dat yttrium-90 radioembolisatie onder specifieke omstandigheden (selectie van patiënten, multidisciplinair team, geselecteerde centra) effectiever en veiliger is dan andere behandelingen voor niet-resectabele colorectale levermetastasen (a. hepatica infusie, systemische chemotherapie met 5-FU/leucovorin)²⁸. LBI doet de aanbeveling om radioembolisatie toe te laten met beperkingen (catalogue of benefits) en een herevaluatie te doen in 2015 na afronden van de SIRFLOX/FOXFIRE trial.

NICE (National Institute for Health Care and Excellence) beschouwt radioembolisatie als een potentieel waardevolle behandeling voor patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen, maar meer research en dataverzameling zijn nodig om de effectiviteit aan te tonen³⁰. Over effectiviteit bij patiënten die nog niet behandeld zijn met chemotherapie is weinig bewijs. Voor patiënten die al behandeld zijn met chemotherapie zijn vergelijkende studies met de standaardbehandeling nodig om het effect op overleving en kwaliteit van leven te beoordelen en subgroepen die baat hebben te definiëren.

Volgens het standpunt van NHS England (National Health Service) moet radioembolisatie niet buiten studieverband worden toegepast bij colorectale levermetastasen²⁹. Patiënten met refractaire levermetastasen na chemotherapie kunnen behandeld worden met radioembolisatie via het "Commissioning trough Evaluation" programma, waarvan de resultaten geëvalueerd zullen worden.

AHQR (Agency for Healthcare Quality and Research) verrichtte een systematische review om de effectiviteit van de verschillende lokale therapieën te vergelijken voor niet-resectabele colorectale levermetastasen³¹. Door afwezigheid van vergelijkende data konden hier echter geen conclusies over getrokken worden.

NIHR (National Institute for Health Research) concludeert in een HTA rapport over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de verschillende lokale ablatieve therapieën

(incl. radioembolisatie) bij levermetastasen, dat het wetenschappelijk bewijs beperkt is en dat meer onderzoek nodig is om ablatieve therapieën met chirurgie of systemische chemotherapie te vergelijken in de verschillende stadia van levermetastasen³².

In het standpunt van het NGIR en de NVNG wordt het aanbevolen om intra-arteriële radioembolisatie toe te passen bij salvage patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen, die leverdominant zijn³³. Intra-arteriële radioembolisatie in de salvage setting wordt beschouwd conform de wetenschap en praktijk, waarbij hars microsferen de voorkeur hebben gezien de evidentie uit klinische studies.

4.4.2

Richtlijnen

De literatuursearch leverde 3 richtlijnen op. Tijdens de inhoudelijke consultatie werden nog 2 andere richtlijnen aangeleverd.

In de Nederlandse evidence-based multidisciplinaire richtlijn Colorectaal carcinoom wordt aangegeven dat radioembolisatie kan worden overwogen als salvage therapie bij metastasen, die beperkt zijn tot de lever². De behandeling dient te worden uitgevoerd in centra met expertise en bij voorkeur in studieverband. De beroepsgroepen hebben verklaard dat de aanbeveling op deze wijze is opgesteld om verder onderzoek te stimuleren en niet om radioembolisatie uitsluitend in studieverband te verrichten.

In de richtlijn voor Gemetastaseerd colorectaal carcinoom van de European Society for Medical Oncology (ESMO) staat vermeld dat radioembolisatie de duur tot tumorprogressie van chemorefractaire metastasen, die beperkt zijn tot de lever, kan verlengen.

De Belgische richtlijn Coloncarcinoom van het Federaal Centrum voor de Gezondheidszorg (KCE) adviseert om radioembolisatie niet toe te passen in combinatie met systemische chemotherapie. Radioembolisatie kan worden overwogen voor de behandeling van chemorefractaire levermetastasen.

In de richtlijn van de Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) staat vermeld dat radioembolisatie alleen bij uitbehandelde patiënten met colorectale levermetastasen in studieverband toegepast dient te worden³⁴.

Volgens de richtlijn van de American College of Radiology (ACR) kan radioembolisatie geschikt zijn voor de behandeling van solitaire of multifocale levermetastasen (geïsoleerd of leverdominant)³⁵.

4.4.3

Lopende klinische studies

Bijlage 5 bevat een overzicht van lopende studies naar behandeling met radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen. Momenteel lopen 5 grotere gerandomiseerde studies, waarvan 3 studies waarbij yttrium-90 radioembolisatie (hars microsferen) met standaard systemische chemotherapie vergeleken wordt met standaard systemische chemotherapie als eerstelijns behandeling, namelijk SIRFLOX (n=518, chemotherapie=FOLFOX), FOXFIRE (n=490, chemotherapie=FOLFOX) en FOXIREGlobal (n=200, chemotherapie=FOLFOX). De afronding van deze studies is gepland in respectievelijk april 2018, november 2014 en juli 2018.

In een gerandomiseerde studie (n=162) wordt het effect van yttrium-90 radioembolisatie (hars microsferen) met systemische onderhoudschemotherapie (fluorouracil) vs. alleen systemische onderhoudschemotherapie na succesvolle inductiechemotherapie (irinotecan of oxaliplatin gebaseerd) onderzocht.

In de EPOCH studie (n=360), wordt het effect van yttrium-90 radioembolisatie (hars microsferen) met standaard tweedelijns chemotherapie vergeleken met standaard tweedelijns chemotherapie na falen van eerstelijns chemotherapie.

CONCEPT

5 Bespreking

5.1 Eerder standpunt uit 2011

Het Zorginstituut heeft in 2011 geconcludeerd dat nog onvoldoende bewezen is dat yttrium-90 radioembolisatie effectief is bij niet-resectabele colorectale levermetastasen als eerstelijns therapie of als salvage therapie.

Alleen voor de salvage setting is er relevante nieuwe literatuur verschenen en een herbeoordeling verricht. In de beoordeling van 2011 werd voor de salvage setting de enige relatief kleine gerandomiseerde studie van Hendlisz et al. geïnccludeerd. Deze studie liet een verschil in de mediane tijd tot progressie zien na behandeling met radioembolisatie met systemische chemotherapie vs. systemische chemotherapie. Er werd echter geen significante winst in totale overleving in de radioembolisatiegroep aangetoond na crossover om ethische redenen van patiënten van de controle groep naar de radioembolisatie groep¹⁰. Verder was het gebruikte chemotherapieregime in deze studie verouderd. Bovendien is het discutabel of patiënten echt uitbehandeld waren, omdat ze in de studie ook met chemotherapie behandeld werden.

5.2 Kwaliteit van bewijs

Voor alle geïnccludeerde studies in dit rapport geldt dat de patiëntenpopulaties heterogeen waren met betrekking tot prognostische factoren als voorafgaande therapie, tumorload, aanwezigheid van extrahepatische metastasen en performance score. Verder werden in de studies verschillende inclusiecriteria gebruikt zoals voor de aanwezigheid van extrahepatische metastasen bij 'leverdominante' of 'tot de lever beperkte' levermetastasen.

De kwaliteit van het bewijs is laag door de bovengenoemde beperkingen en door een hoog risico op bias in zowel de vergelijkende als niet-vergelijkende studies.

5.3 Gunstige en ongunstige effecten (complicaties)

Het betreft een lokale techniek bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen, die uitbehandeld zijn en geen andere behandelopties hebben dan best supportive care. Beide gecontroleerde studies laten een grote toename in mediane totale overleving van 5 maanden zien in de radioembolisatiegroep vergeleken met de controlegroep (Bester et al, 11.9 vs. 6.3 maanden, $p < 0.001$ ¹⁴, Seidensticker et al, 8.3 vs. 3.5 maanden, $p < 0.001$ ¹⁵). Deze studies hebben echter tekortkomingen, zoals eerder aangegeven, die een verhoogd risico op bias geven.

De systematische review en 4 niet-vergelijkende studies met ≥ 20 patiënten rapporteren een mediane totale overleving van respectievelijk 8.3-15.2 maanden⁶ en 8.8-9.4 maanden¹⁶⁻¹⁹. Hoewel deze overleving lastig is te interpreteren is door afwezigheid van een controlegroep, lijkt het eveneens relatief gunstig ten opzichte van de gemiddelde levensverwachting van uitbehandelde patiënten met niet-resectabele levermetastasen van ≤ 6 maanden in de literatuur^{36,37}.

De bijwerkingen van yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen zijn relatief mild en reversibel, zoals passagere buikpijn en misselijkheid/braken. Andere complicaties zoals radiatie geïnduceerde leverziekte (RILD) of gastrointestinale ulcera kunnen ernstiger verlopen, maar komen minder vaak voor. In de geselecteerde studies werd niet het effect van radioembolisatie op kwaliteit van leven onderzocht. In het rapport van het Zorginstituut uit 2011 werd voor salvage behandeling slechts 1 niet-vergelijkende studie gevonden die bij een minderheid van de patiënten (N=14/50) kwaliteit van leven heeft gemeten,

gevonden. Zes weken na radioembolisatie werd geen negatieve beïnvloeding van kwaliteit van leven gerapporteerd³⁸.

5.4 Overwegingen passend bewijs

Tijdens de consultatie is de wenselijkheid en haalbaarheid van gerandomiseerd onderzoek in de salvage setting besproken.

Aangezien patiënten geen andere behandelopties hebben dan ondersteunende behandeling (en met de rug tegen de muur staan) en de gunstige resultaten van radioembolisatie bij de beroepsgroepen en patiënten bekend zijn, zullen gerandomiseerde studies om de beste geloofwaardige effectschattingen te verkrijgen moeilijk/niet uitvoerbaar zijn vanwege onvoldoende inclusie, hoewel het gaat om een veel voorkomende maligniteit. Voor geneesmiddelen-onderzoek kunnen in de praktijk wel uitbehandelde kankerpatiënten worden geïncludeerd. Wellicht kan hierbij een rol spelen, dat alleen door deelname aan onderzoek behandeling verkregen kan worden, omdat het geneesmiddel nog niet op de markt is.

Daarnaast kunnen ethische aspecten bij de grootte van het waargenomen effect in de studies ertoe leiden dat een optimale opzet uiteindelijk toch niet mogelijk is, zoals blijkt uit het crossover design van Hendlisz et al. Verder zullen in de komende jaren de resultaten van lopende grote gerandomiseerde studies in de eerste/tweedelijns setting als SIRFLOX, FOXFIRE en EPOCH bekend worden. Indien een studie in de salvage setting zou starten over 1.5 jaar bijv. in het kader van een voorwaardelijke toelatingstraject, zou deze bij voldoende bewezen effectiviteit van radioembolisatie als eerste of tweedelijns therapie niet meer relevant of interessant zijn.

Indien gerandomiseerd onderzoek niet haalbaar is, is het niet evident dat aanvullend vergelijkend onderzoek met een controlegroep bestaand uit een retrospectief cohort of patiënten die niet meer behandeld willen worden met radioembolisatie meerwaarde biedt ten opzichte van de reeds beschikbare vergelijkende studies.

5.5 Standpunten en richtlijnen

In de Nederlandse richtlijn voor Colorectaal carcinoom staat vermeld dat radioembolisatie in de salvage setting bij colorectale metastasen, die beperkt zijn tot de lever, kan worden toegepast, in centra met expertise en bij voorkeur (maar niet alleen) in studieverband². In een standpunt van de Nederlandse interventieradiologen en nucleair geneeskundigen wordt radioembolisatie als salvage therapie bij niet-resectabele leverdominante levermetastasen beschouwd als zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk³³.

Internationale standpunten en richtlijnen zijn niet eenduidig, maar het merendeel van de gevonden internationale richtlijnen doet een positieve aanbeveling om yttrium-90 radioembolisatie te verrichten bij uitbehandelde patiënten met colorectale levermetastasen.

5.6 Conclusie

Samenvattend is yttrium-90 radioembolisatie een behandeling met een groot effect op de totale overleving van 5 maanden levensverlenging in de vergelijkende studies met voornamelijk milde bijwerkingen bij chemorefractaire patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen.

Voor gepaste toepassing van yttrium-90 radioembolisatie is van belang, dat gezamenlijk een goed onderbouwd indicatieprotocol is opgesteld door alle betrokken

wetenschappelijke verenigingen, Levenmetkanker en Stichting Patiënten Kanker Spijsverteringskanaal (SPKS), de behandeling uitsluitend in expertisecentra plaats vindt en dataregistratie in alle expertisecentra wordt opgezet (Bijlage 8).

Partijen hebben bereidheid getoond om een indicatieprotocol te maken en ondersteunen de beperking tot expertisecentra in de landelijke richtlijn. In het indicatieprotocol is ook opgenomen wanneer een patiënt chemorefractair is en wat de definitie is van 'leverdominante levermetastasen'. Verder zijn afspraken gemaakt met de partijen worden over kwaliteitseisen voor expertisecentra en monitoring en evaluatie van de data.

Met bovenstaande waarborgen voor een gepaste toepassing concludeert het Zorginstituut op basis van het wetenschappelijk bewijs dat yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk.

CONCEPT

6 Beoordelingsproces en standpunt

6.1 Raadpleging en consultatie partijen

Wij hebben partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject betrokken. De volgende partijen zijn schriftelijk op 17 juli 2014 geconsulteerd:

- Patiëntenbeweging Levenmetkanker
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)/Chirurgische Oncologie (NVCO)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (MDL)
- Werkgroep Radioembolisatie Interventies van UMC Utrecht

De schriftelijke reacties zijn hieronder samengevat (zie Bijlage 7 voor de originele schriftelijke reacties)

6.1.1 *Reactie NVVH/NVCO*

- o De NVVH heeft in nauwe samenwerking met de NVCO en de werkgroep Leverchirurgie gereageerd.
- o De Nederlandse richtlijn stelt in de eerste plaats dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om yttrium-90 radioembolisatie als behandeloptie in de salvage setting te overwegen. In de tweede plaats wordt gesteld dat de behandeling bij voorkeur in studieverband wordt uitgevoerd (maar dit is niet verplicht) om verder wetenschappelijk onderzoek te bevorderen. Verder vindt de NVVH dat de behandeling slechts in een beperkt aantal centra verricht dient te worden.
- o De NVVH is van mening, dat de systematische review van Saxena et al. voldoende aanknopingspunten biedt om te concluderen dat radioembolisatie als salvage therapie verzekerde zorg is.

6.1.2 *Reactie NGIR/ NVvR*

- o Het NGIR zou graag willen dat radioembolisatie als salvage behandeling wordt opgenomen in het te verzekeren pakket onder strenge voorwaarden en in een zeer beperkt aantal centra met ervaring en expertise. Er zijn immers (in aantal nog beperkte) literatuurwijzingen voor de werkzaamheid van radioembolisatie. Verder zijn gerandomiseerde trials in de salvage setting moeilijker uitvoerbaar dan in de eerste/tweedelijns setting. Bovendien zijn er diverse richtlijnen, waaronder de Nederlandse richtlijn, en standpunten van expertgroepen, waarin salvage radioembolisatie een plaats heeft in het behandel-algoritme.
- o Patiënten gaan vaak voor behandeling naar het buitenland en verzekeraars vergoeden dit in een aantal gevallen. Het nadeel hiervan is dat de kosten hiervan waarschijnlijk hoger zijn en dat de resultaten niet beschikbaar zijn.
- o Het NGIR wil graag meewerken aan goede afspraken over data registratie of bijdragen aan een hoger niveau van bewijs, maar twijfelt over de uitvoerbaarheid van gerandomiseerde studies.

6.1.3 *Reactie NVNG*

- De NVNG heeft samen met het NGIR een positief standpunt opgesteld, omdat men overtuigd is van het wetenschappelijk bewijs en de klinische relevantie van het effect van radioembolisatie als salvage behandeling.
- De NVNG heeft zich verbonden aan de landelijke multidisciplinaire evidence-based richtlijn die door alle betrokken wetenschappelijke verenigingen is gemandateerd. De conclusie van het conceptrapport dat radioembolisatie in de salvage setting niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk komt niet overeen met de aanbeveling in de richtlijn. Op basis van deze richtlijn dient de behandeling te kunnen worden aangeboden als verzekerde zorg en heeft een vergelijkende studie tussen yttrium-90 radioembolisatie en maximaal ondersteunende zorg geen toegevoegde waarde. Bovendien is dit onderzoek niet uit te voeren vanwege ethische en praktische redenen. Zowel patiënten als artsen zullen niet willen meewerken. Patiënten zullen zich in België of Duitsland laten behandelen. Het verdient wel aanbeveling om een landelijke cohort registratie op te zetten.

6.1.4 *Reactie NVMO*

- De NVMO onderschrijft het rapport van het Zorginstituut.

6.1.5 *Reactie MDL*

- De MDL ondersteunt inhoudelijk de reactie van de Werkgroep Radioembolisatie Interventies.

6.1.6 *Reactie Werkgroep Radioembolisatie Interventies*

- Yttrium-90 radioembolisatie wordt in de landelijke multidisciplinaire evidence-based richtlijn aanbevolen als salvage therapie bij patiënten met levermetastasen beperkt tot de lever. Hiermee is het zorg die medisch specialisten plegen te bieden en voldoet het voor deze groep patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk. De werkgroep verzoekt met klem om de richtlijn te respecteren en radioembolisatie in de salvage setting toe te laten tot het pakket.
- De aanbeveling in de richtlijn dat yttrium-90 radioembolisatie bij voorkeur dient te worden aangeboden in studieverband betekent niet dat het alleen in studieverband dient te worden aangeboden zoals bij TACE of geïsoleerde leverperfusie.
- Momenteel wordt alleen in het UMC Utrecht radioembolisatie aangeboden. Het merendeel van de behandelde patiënten wordt doorverwezen vanuit het gehele land. Patiënten die niet in Utrecht behandeld worden gaan voor behandeling naar het buitenland. Hieruit blijkt dat de medische behoefte groot is en dat de meerwaarde van radioembolisatie voldoende vaststaat.
- De Werkgroep is het niet eens met de suggestie dat yttrium-90 radioembolisatie als salvage behandeling in aanmerking komt voor voorwaardelijke toelating en dat vergelijkend onderzoek, bij voorkeur gerandomiseerd, haalbaar is. In de beoordeling van 2011 is namelijk door het Zorginstituut geconcludeerd dat randomisatie of vergelijkend onderzoek niet haalbaar is. Bovendien is gerandomiseerd onderzoek voor deze indicatie niet ethisch. Patiënten die geen andere behandelopties hebben zullen niet willen meewerken aan een gerandomiseerde studie met de kans op best supportive care, terwijl er een effectieve behandeling is die wordt aanbevolen in de landelijke richtlijn. In de RCT van Hendlisz et al. moest uit ethische overwegingen een design worden gehanteerd waarbij patiënten in

de controle arm bij progressie alsnog behandeld werden met yttrium-90 radioembolisatie. Door het crossover design kon uiteindelijk geen statistisch verschil in overleving worden aangetoond.

- De Werkgroep heeft ons gewezen op positieve aanbevelingen voor yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen als salvage behandeling in de Belgische en Europese richtlijn.

6.1.7 *Reactie Levenmetkanker*

- De patiëntenbeweging Levenmetkanker heeft samen gereageerd met de patiëntengroep Darmkanker Nederland.
- Ze zijn van mening dat yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie moet worden opgenomen in het basispakket om meerdere redenen.
- Radioembolisatie leidt tot een levensverlenging van 5 maanden ten opzichte van standaard zorg met een uitstekende kwaliteit van leven. Omdat deze behandeling weinig belastend is voor de patiënt, zijn de maatschappelijke kosten laag en zijn minder aanvullende zorgkosten nodig. In vergelijking met sommige dure geneesmiddelen is radioembolisatie relatief goedkoop en kosteneffectief (20.000 euro).
- Als het onderwerp wordt geselecteerd voor voorwaardelijke toelating, zal het traject resulteren in een vertraging van opname in het basispakket tot tenminste 1 januari 2016. Het Zorginstituut wil bovendien dat de effectiviteit wordt beoordeeld in een RCT, waardoor slechts 50% van de patiënten de behandeling zal krijgen. Voor patiënten is zowel het idee van een RCT als de vertraging tot 1 januari 2016 niet acceptabel. Wel zouden patiëntengegevens in een register verzameld kunnen worden.
- Tenslotte zouden innovatieve behandelingen eerder toegankelijk moeten zijn voor iedereen.

6.1.8 *Reactie Inspire2Live*

Inspire2live heeft op eigen initiatief gereageerd.

- De patient advocacy organisatie Inspire2Live tekent bezwaar aan tegen de beslissing om radioembolisatie niet op te nemen in het basispakket.
- Het is niet waar dat radioembolisatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk om meerdere redenen. Het Zorginstituut heeft namelijk geen patiënten geraadpleegd die over de praktijk kunnen vertellen. Kwaliteit van leven wordt niet zwaar genoeg meegewogen in het besluit. Het bewijs is voldoende en wordt gesteund vanuit de beroepsverenigingen. Het Zorginstituut gaat daarmee in tegen de consensus in de landelijke richtlijn. Verder wordt de behandeling in de meeste landen vergoed. Daarnaast zijn de zorgverzekeraars niet geconsulteerd.
- Radioembolisatie heeft een positieve invloed op de kwaliteit van leven. Chemotherapie levert door de toxiciteit veel bijverschijnselen op, waardoor patiënten niet meer zelfstandig kunnen functioneren, terwijl radioembolisatie een lokale minimaal invasieve behandeling is met lage toxiciteit.
- Inspire2Live verwijst naar de European Cancer Patients Bill of Rights: <http://sto-online.org/ecp-bill-of-rights>.

6.1.9

Reactie van Zorginstituut op commentaar geconsulteerde partijen

- Het Zorginstituut heeft in het conceptrapport beoordeeld of radioembolisatie voldoende bewezen effectief is en voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. We lichten onze beoordelingen kort toe naar aanleiding van de reacties dat de praktijk onvoldoende is meegenomen in de beoordeling.
- De 'stand van de wetenschap en praktijk' is één geïntegreerde wettelijke maatstaf en bestaat niet uit 2 losse criteria, die ieder afzonderlijk beoordeeld moeten worden. Beide onderdelen kunnen dan ook niet een potentieel tegenstrijdig resultaat opleveren.
- Voor de beoordelingen worden de principes van evidence-based medicine (EBM) gevolgd. EBM integreert inzichten die voortkomen uit wetenschappelijk onderzoek met de in de praktijk gevormde expertise en ervaringen van zorgverleners en zorggebruikers. Nadat de beschikbare evidence systematisch is gezocht, geselecteerd en gewogen, worden ook de in de praktijk gevormde ervaringen van zorgverleners en patiënten meegenomen. 'Praktijk' betekent niet: dat wat individuele professionals gewoonlijk aan zorg leveren. Het gaat ook niet om de mening van individuele behandelaars. Er wordt altijd naar de bestaande richtlijnen en standpunten gekeken. We sluiten ons niet zonder meer aan bij richtlijnen die (zwakke) positieve aanbevelingen geven en op weinig bewijs berusten, omdat een pakketadvies slechts twee uitkomsten kan hebben. De weging van bevindingen en argumenten en het formuleren van een conclusie of iets voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk zijn uiteindelijk voorbehouden aan het Zorginstituut. Voor een uitgebreide beschrijving van ons beoordelingskader verwijzen we naar het rapport "Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk".
- Een aantal partijen is van mening dat het bewijs voor de effectiviteit van yttrium-90 radioembolisatie als salvage behandeling bij colorectale levermetastasen voldoende is. Wij concluderen dat de beschikbare (vergelijkende en niet-vergelijkende) studies een overtuigend effect op overleving (5 maanden) en voornamelijk milde bijwerkingen laten zien. Het bewijs is echter van lage kwaliteit, omdat de studies een hoog risico op bias hebben.
- Verder wordt er verwezen naar de gerandomiseerde studie van Hendlitz et al. die een verschil in de mediane tijd tot progressie zien na behandeling met radioembolisatie met systemische chemotherapie vs. systemische chemotherapie, maar geen significante winst in overleving na crossover van patiënten van de controlegroep naar de radioembolisatie groep. Het is echter discutabel of dit een studie in de salvage setting betreft, omdat de geïncludeerde patiënten nog behandeld werden met een (reeds verouderd) chemotherapieregime.

- o Het Zorginstituut is het eens met de patiëntenorganisaties dat kwaliteit van leven een belangrijke uitkomst is voor (uitbehandelde) kankerpatiënten. Kwaliteit van leven is daarom als kritische uitkomstmaat in het conceptrapport benoemd. Kwaliteit van leven is helaas in de geselecteerde studies niet onderzocht en in het rapport van het Zorginstituut uit 2011 werd voor salvage behandeling slechts 1 niet-vergelijkende studie gevonden die bij een minderheid van de patiënten geen negatieve beïnvloeding van kwaliteit van leven rapporteerde. Het was dus niet mogelijk om kwaliteit van leven mee te nemen bij de beoordeling van de effectiviteit.

Naar aanleiding van de uitgebreide reacties van de partijen is een bijeenkomst met de wetenschappelijke verenigingen, Levenmetkanker en SPKS georganiseerd. De inhoudelijke argumenten (zie paragraaf 6.2) die door de verschillende partijen naar voren zijn gebracht zijn verwerkt in het rapport.

6.2 Vervolgbijeenkomst met geconsulteerde partijen

Op 22 januari 2015 heeft een bijeenkomst, waarbij vertegenwoordigers aanwezig waren van Levenmetkanker, SPKS, NVVH, NVNG, NVvR en de NVMO, plaats gevonden.

Tijdens de bijeenkomst werd een inhoudelijke discussie over het conceptrapport gevoerd.

6.2.1 *Reactie NVVH*

In Nederland krijgt een aanzienlijk gedeelte van de patiënten met resectabele levermetastasen geen resectie aangeboden. De definitie resectabele levermetastasen verschilt per regio. Wat onder resectabel verstaan wordt, hangt af van de chirurgische expertise en of een patiënt doorverwezen wordt. Er is een landelijke werkgroep opgericht die aan de hand van afbeeldend onderzoek van de levermetastasen van iedere individuele patiënt (aangeleverd via een centrale terminal) kan beoordelen of een patiënt voor resectie in aanmerking komt en dit zou ook gedaan kunnen worden bij alle patiënten die verwezen worden voor radioembolisatie. Yttrium-90 radioembolisatie zou alleen geprotocolleerd moeten worden aangeboden in centra waar ook leverchirurgie wordt gedaan.

6.2.2 *Reactie NVNG*

De evidence is inderdaad beperkt, maar de RCT van Hendlisz et al. en de 2 vergelijkende studies zouden voldoende moeten zijn. Experts hebben in (inter)nationale richtlijnen geformuleerd dat radioembolisatie in de salvage setting moet worden overwogen. De praktijk is dat patiënten uit het gehele land worden doorverwezen naar het UMCU en dat de behandeling reguliere zorg is geworden. Patiënten, die niet in aanmerking komen voor behandeling in het UMCU, wijken uit naar het buitenland en krijgen de behandeling van een aantal zorgverzekeraars vergoed. De NVNG heeft er moeite mee dat er weinig aandacht is voor 'de praktijk' en dat de aanbeveling van experts niet wordt meegewogen.

Gerandomiseerde studies naar radioembolisatie als salvage behandeling waarbij vergeleken wordt met best supportive care zijn in de praktijk niet meer haalbaar. Oncologen verwijzen patiënten al door voor radioembolisatie na multidisciplinair oncologisch overleg en patiënten zullen niet geïncludeerd willen worden en uitwijken

naar het buitenland om behandeld te worden. Daarnaast zal onderzoek naar radioembolisatie in de salvage setting achterhaald/overbodig zijn. Momenteel lopen grote studies naar radioembolisatie als eerste/tweedelijns therapie. De verwachting is dat als de resultaten in 2015/2016 positief zijn, radioembolisatie eerder in het ziekteproces toegepast zal worden en er geen plaats meer is voor radioembolisatie als salvage behandeling.

Het UMCU houdt een dataregister bij van alle patiënten die met radioembolisatie behandeld worden en dat zou bij uitbreiding naar andere expertisecentra ook elders moeten gebeuren.

6.2.3 *Reactie NVMO*

De aanbevelingen in de (inter)nationale richtlijn zijn niet zo stellig. In de (inter)nationale richtlijnen staat vermeld dat radioembolisatie kan worden overwogen.

Verder is de realiteit dat patiënten niet alleen worden doorverwezen door hun behandelend oncoloog, maar ook op eigen verzoek of zelf naar de mogelijkheden van radioembolisatie informeren.

Gerandomiseerde studies, waarin een behandeling wordt vergeleken met best supportive care, zijn wel haalbaar in de salvage setting. Dit blijkt uit geneesmiddelen onderzoek, waarbij voorafgaand aan de registratie eerst RCTs plaatsvinden. Bij uitbehandelde patiënten zijn overall survival (in tegenstelling tot progressievrije overleving) en kwaliteit van leven de enige relevante uitkomstmaten.

6.2.4 *Reactie NVvR*

Radioembolisatie dient geprotocolleerd en gestructureerd en in gespecialiseerde centra plaats te vinden. Gerandomiseerd of vergelijkend onderzoek moet wel mogelijk zijn, maar zal moeilijk uitvoerbaar zijn.

6.2.5 *Reactie Levenmetkanker*

Radioembolisatie heeft als voordeel dat het een niet-invasieve techniek en een weinig belastende en kortdurende behandeling is, die de overleving kan verlengen. Bovendien verbetert radioembolisatie de kwaliteit van leven in vergelijking met systemische chemotherapie, dat veel ernstigere bijwerkingen heeft. Kwaliteit van leven is van groot belang voor kankerpatiënten.

Uitbehandelde patiënten nemen wel deel aan gerandomiseerde onderzoeken naar geneesmiddelen, omdat deze geneesmiddelen nog niet geregistreerd zijn en het onderzoek de enige manier is om behandeld te worden. Bij radioembolisatie is de situatie anders, omdat de behandeling al in de praktijk wordt toegepast en patiënten daarom niet geïncludeerd zullen willen worden.

Het heeft de voorkeur om radioembolisatie toe te laten tot het basispakket met voldoende garanties van de partijen die ervoor zorgen dat slechts een beperkte groep behandeld wordt.

6.2.6 *Brief namens patiëntenorganisatie en beroepsgroepen*

Op 16 maart 2015 hebben de wetenschappelijke verenigingen NVNG, NVVH/NVCO, NGIR/NVvR, MDL en LevenmetKanker een gezamenlijke brief gestuurd waarin nogmaals de reacties en argumentatie die we ontvangen hebben in de schriftelijke consultatie en bij de bijeenkomst d.d. 22 januari 2015 zijn neergezet (zie bijlage 7).

6.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert dat yttrium-90 radioembolisatie als eerste/tweedelijns behandeling bij niet-resectabele levermetastasen niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet.

Yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij niet-resectabele levermetastasen van colorectaal carcinoom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Deze behandeling behoort daarmee voor de laatst genoemde indicatie tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

CONCEPT

CONCEPT

7 Consequenties voor de praktijk

7.1 Ingangsdatum standpunt

Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen in de salvage setting voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Voor een gepaste uitvoering van de zorg is het van belang dat aan aanvullende waarborgen wordt voldaan.

Aangezien het waarborgendocument van latere datum is dan de literatuursearch, en beiden van belang zijn voor de vaststelling van de stand van de wetenschap en praktijk, is bepalend voor de ingangsdatum het moment waarop het waarborgendocument werd vastgesteld. Het waarborgendocument is op 1 januari 2016 bestuurlijk geaccordeerd door alle betrokken wetenschappelijke verenigingen en de patiëntenverenigingen Levenmetkanker, SPKS.

7.2 Zorgactiviteiten

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via het DBC-systeem. Het betreft ZA-code 080086 met de volgende omschrijving: Radioembolisatie met Yttrium-90.

7.3 Aanspraakcode

De zorgactiviteit is oranje gekleurd (aanspraakcode 2601). Een oranje kleuring betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering voor bepaalde indicaties mogelijk is.

7.4 Kostenconsequentieraming

De kostenconsequentieraming betreft yttrium-90 radioembolisatie als salvage behandeling voor niet-resectabele levermetastasen bij colorectaal carcinoom.

De incidentie van colorectaal carcinoom is circa 13.000 mensen per jaar in Nederland (www.cijfersoverkanker.nl: 2011: 13.254). Ongeveer 50% van de patiënten met colorectaal carcinoom ontwikkelt gemetastaseerde ziekte (6.500)³⁹. 45% (2.925) heeft metastasen, die voornamelijk beperkt zijn tot de lever⁴⁰ ('liver only' (30%)^{41,42} of 'liver dominant' (15%)), waarvan 25% resectabel, 25% niet-resectabel (731) en 50% potentieel resectabel (1.463) zijn^{41,42}. 15-20% van de potentieel resectabele levermetastasen komen na neoadjuvante chemotherapie nog in aanmerking voor resectie (293)⁴³.

In het totaal hebben dan $731 + (1463 - 293) = 1901$ patiënten niet-resectabele 'liver only'/'liver dominant' levermetastasen en komen in aanmerking voor palliatieve systemische chemotherapie. 45% van deze patiënten (855) zal worden behandeld met tweede of derdelijns systemische chemotherapie en 50% (428) zal nog steeds leverdominante ziekte hebben. Bij een deel hiervan kan salvage behandeling met yttrium-90 radioembolisatie worden verricht.

In Nederland is het UMC Utrecht het expertisecentrum en zullen naar verwachting 8 andere ziekenhuizen yttrium-90 radioembolisatie gaan aanbieden (zie Bijlage 6). De verwachting is dat 7 ziekenhuizen in het eerste jaar zullen starten en 2 ziekenhuizen, namelijk Erasmus MC en UMC Groningen, in het tweede jaar. De Werkgroep Radioembolisatie Interventies verwacht verder dat het aantal patiënten voor het UMC Utrecht zal stabiliseren rond 50/jaar en in de overige centra op 15-20/jaar.

De totale kosten voor een enkele behandeling met yttrium-90 radioembolisatie zijn 19.000 euro. Uitgaande van een graduele stijging van het aantal behandelingen

worden de kosten door de Werkgroep in het eerste jaar geschat op 2.090.000 euro (110 patiënten) oplopend tot 3.515.000 euro (185 patiënten) in het derde jaar. Aangezien radioembolisatie zal worden toegepast bij de behandeling van salvage patiënten die behandeld worden met BSC wordt er geen substantiële substitutie van overige kosten verwacht.

7.5 **Zorgverzekeraars: inkoop en modelovereenkomst**

Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen in de salvage setting voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Voor een gepaste uitvoering van de zorg is het van belang dat aan aanvullende waarborgen wordt voldaan.

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken. We adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt en het waarborgendocument genoemde elementen als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg.

Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen. De behandeling kan worden gerekend tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Deze prestatie is in de modelovereenkomsten veelal open omschreven (zorg zoals de beroepsgroep pleegt te bieden en die tevens voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk). Een aanpassing van de modelovereenkomsten is in dat geval niet noodzakelijk. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling.

Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van de zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

7.6 **Zorgaanbieders: kwaliteit van zorg**

Indicatiecriteria, opzet dataregistratie en kwaliteitseisen voor expertisecentra zijn gezamenlijk opgesteld in een waarborgendocument door de betreffende wetenschappelijke verenigingen en de patiëntenverenigingen Levenmetkanker, SPKS. Dit waarborgendocument is bestuurlijk geaccordeerd door deze partijen en wordt op de website van de wetenschappelijke verenigingen geplaatst.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Rosenbaum et al, 2013.	Systematische review van 26 RCT's, vergelijkende en niet-vergelijkende studies. Search: december 2001-september 2012.	N=901	Y-90 radioembolisatie monotherapie of icm chemotherapie	Niet-resectabele chemotherapie-refractaire colorectale levermetastasen.	Totale overleving Tumorespons (RECIST/WHO)	Monotherapie: Totale overleving : 8.3-15.2 maanden; 1-jaars overleving: 37-59%. Progressievrije overleving: 3.9-9.2 maanden. Respons (compleet+partieel): 18-46%.	Heterogeniteit studies mbt inclusiecriteria, populaties, en methode responsmeting. Heterogene patiëntenpopulaties door verschillen in aanwezigheid extrahepatische metastasen, tumorload, performancestatus, voorafgaande (chemo)therapie. Geen pooled estimates mogelijk vanwege heterogeniteit.	Hoog (selectie)	C

¹ Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet-vergelijkende studies.

² Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

³ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Bester et al, 2012.	Retrospectief vergelijkend onderzoek. Follow-up duur onbekend	N=417 verwezen voor behandeling Totaal: N=390, Yttrium-90 (Y-90) groep: N=339; colorectaal carcinoom (CRC): N=224. Controlegroep: N=51; CRC: N=29.	Y-90 radioembolisatie (microsferen) vs. standaard zorg N=25 >1 behandeling (gehele cohort). Mediane dosis 1.8 GBq (CRC). Uni- of bilobair.	Niet-resectabele chemotherapie-refractaire levermetastasen van primaire tumor buiten lever (salvage).	Totale overleving	CRC: Y-90 vs. controle: Mediane totale overleving: 11.9 (95% CI 10.1-14.9 maanden) vs. 6.3 maanden (p<0.001).	Controlegroep kwam niet in aanmerking voor radioembolisatie ivm; -anatomie a hepatica -shunting long -keuze voor andere therapie -geen informed consent. Patiënten (N=27) die niet in aanmerking kwamen vanwege meer gevorderde ziekte werden uitgesloten. Standaard zorg=conventionele therapie/ ondersteunende therapie. Conventionele therapie niet gedefinieerd. Heterogene groepen tav extrahepatische ziekte (CRC: Y-90:38%), voorafgaande therapie (chemotherapie/locale therapie), percentage leverparenchym (≤25%-≤75%) en ECOG score (0-2). Voorafgaande en aantal lijnen (meerdere, dus ≥2?) systemische chemotherapie	Onduidelijk (selectie) Hoog (informatie/overig)	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
							<p>niet vermeld.</p> <p>Overleving vanaf in Y-90 groep berekend vanaf radioembolisatie en in controlegroep vanaf poliverwijzing (bij beoordeling of patiënten in aanmerking kwamen voor radioembolisatie, dus eerder tijdstip)</p> <p>Complicaties niet afzonderlijk voor colorectaal carcinoom gerapporteerd.</p> <p>Eerste auteur consultant van Sirtex Medical Limited</p>		
Seidensticker et al, 2012.	Vergelijkend matched-pair onderzoek. Follow-up duur onbekend.	N=58; N=29/groep	Y-90 radioembolisatie (hars micro-sferen) met best supportive care (BSC) vs. BSC. N=13 (45%) >1 behandeling. Mediane dosis: 1.76 GBq.	Niet-resectabele colorectale leverdominante metastasen. Chemotherapie-refractair/weigering van chemotherapie. Lijnen chemotherapie: mediaan 3 (2-6)	Totale overleving Progressievrije overleving Tumorrespons (RECIST) Complicaties	Y-90 + BSC vs. BSC: Mediane totale overleving: 8.3 vs. 3.5 maanden. HR 0.26 (95%CI 0.15-0.48, p<0.001). Multivariaat analyse: Y-90 voorspeller verlengde overleving HR 0.3 (95% CI 0.16-0.55, p<0.001), tumorload geassocieerd met risico op sterfte HR 1.03	Y-90 groep individueel retrospectief gematcht voor voorafgaande therapie en tumorload en ≥ 2 van 4 criteria: -percentage aangedaan leverweefsel -synchrone vs. metachrone levermetastasen. -aan/afwezigheid stijging van alkalisch fosfatase	Onduidelijk (selectie) Hoog (informatie/overig)	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
			Uni of bilobair.			<p>(95% CI 1.0-1.06, $p=0.028$). Mediane progressievrije overleving: 5.5 vs 2.1 maanden.</p> <p>Respons: Complete respons: 0%, partiële respons: 41.4%, stabiele ziekte: 17.2%, progressieve ziekte: 37.9%.</p> <p>Complicaties: -24 hr na Y-90: 69% graad 1 buikpijn/misselijkheid -tot 14 dagen: 48.3% graad 1 buikpijn/misselijkheid, 10.3% graad 2 gastrointestinaal ulcus, 10.3% graad 3 RILD.</p>	<p>-carcino embryonaal antigen spiegels. Onduidelijk waarom controlegroep niet behandeld werd met Y-90.</p> <p>Heterogene groepen tav extrahepatische metastasen (48%), voorafgaande therapie (chirurgie/locoregionale behandeling/ chemotherapie), percentage leverparenchym ($\leq 75\%$) en karnofsky score(60-100%).</p> <p>Progressie in Y-90 gemeten met klinisch en radiologisch onderzoek (na 6 weken en daarna iedere 3 maanden), in controlegroep radiologisch onderzoek niet vereist. 1 patient Y-90 overleden voor meting respons.</p> <p>31% na Y-90 behandeld met chemotherapie.</p> <p>Studie gesponsord door Sirtex</p>		

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
							Medical Limited. 2 auteurs consultant fees van Sirtex Medical Limited.		
Nace et al, 2011	Retrospectief niet-vergelijkend onderzoek. Single center. Follow-up duur onbekend	N=51	Y-90 radioembolisatie (hars microsferen). N=17 (33%) gecombineerd met floxuridine N= 31 (61%)> 1 behandeling. Mediane dosis: 0.89 GBq. Unilobair.	Niet-resectabele levermetastasen. Na 1-2 lijnen chemotherapie.	Totale overleving Tumorrespons (RECIST) Complicaties	Mediane totale overleving: 10.2 maanden. Respons: Complete respons: 0%, partiële respons: 13%, stabiele ziekte: 64%, progressieve ziekte: 23%. Complicaties: minor, graad 1-2. Moeheid (22%), buikpijn (16%), misselijkheid (12%), leverfunctiestoornis. (0-30 dgn: 10%, 31-90 dgn: 8%). Laat: graad 3-4 toxiciteit: 4%. Graad 4: galwegstrictuur waarvoor ERCP + stent. Geen ulcera (profylactisch protonpompinhibitoren).	Heterogene populatie mbt tumorload, extrahepatische ziekte (58%), performance status (0-1) en voorafgaande therapie (chemotherapie, lokale technieken (31%)). Respons na 30-180 dagen gemeten met radiologisch onderzoek. Slechts van N=31 (61%) voor evaluatie beschikbaar.	Hoog (selectie / overig (informatie/recall))	C
Martin et al, 2012	Retrospectief niet-vergelijkend onderzoek.	N=24	Y-90 radioembolisatie. N=4 (16%) >1	Niet-resectabele chemorefractaire colorectale levermetastasen.	Totale overleving Progressievrije overleving Respons	Mediane totale overleving 8.9 maanden (95% CI 4.2-16.7 maanden). Mediane progressievrije	Heterogene populatie (CRC) mbt tumorload lever (lobair: 33%, bilobair: 67%) en extrahepatische ziekte (54%).	Hoog (selectie / overig)	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
	Single center. Follow-up duur onbekend		behandeling. Mediane dosis: 47 mCi. Unilobair.	Lijnen chemotherapie mediaan 3 (0-7).	(RECIST) Toxiciteit	overleving: 3.9 maanden (95% CI 2.4-4.8 maanden). Respons (complete+partiële respons): 0%. Toxiciteit: i.h.a. mild en reversibel. 8.3% ulcera waarvoor protonpompinhibitoren.	Performance status/voorafgaande systemische chemotherapie niet bekend.	(recall))	
Fahmueller et al, 2012	Prospectief niet-vergelijkend onderzoek. Single center. Follow-up duur onbekend. 1 patiënt lost to follow-up.	N=49	Y-90 radioembolisatie (hars microsferen)	Niet-resectabele colorectale levermetastasen. -geen andere therapie opties.	Totale overleving Tumorrespons/progressie (RECIST)	Mediane totale overleving 8.8 maanden (95% CI 5.1-18.1 maanden). 1-jaars overleving: 45.8%. Respons: partiële respons: 18.4% stabiele ziekte: 10.2% progressie: 71.4%	Percentage tumorload en extra-hepatische metastasen niet vermeld. Performancestatus: 0-1. Voorafgaande therapie FOLFOX/FOLFIRI, targeted therapie niet vermeld/gegeven. Aantal lijnen chemotherapie onbekend. Respons na mediaan 94 dagen (71-125 dagen) met radiologisch onderzoek gemeten.	Hoog (selectie / overig (informatie))	C
Benson et al, 2013	Prospectief niet-	N=151 CRC: N=61	Y-90 radioembolisatie	Niet-resectabele levermetastasen	Totale overleving Progressievrije	Mediane totale overleving (CRC): 8.8 maanden (95%CI	Heterogene populatie mbt tumorload (≤ 25 - > 50 %),	Hoog (selectie	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
	vergelijkend onderzoek. Multi-center. Follow-up duur onbekend		(glas microsferen). CRC: gemiddelde dosis 1.15 GBq. Uni- of bilobair.		overleving Tumorrespons (RECIST)	6.6-11.9 maanden). Mediane progressievrije overleving (CRC): 2.9 maanden (95% CI 1.3-3.1 maanden). Respons (CRC): complete respons: 0%, partiële respons: 5.2%, stabiele ziekte: 53.4%, progressie: 41.4%	extrahepatische ziekte (35%), performance status (0-2) en voorafgaande chemotherapie. 95% van CRC populatie behandeling afgerond. Baseline kenmerken en complicaties alleen gerapporteerd voor gehele populatie → niet duidelijk voor CRC. Gesponsord door Nordion. Deel auteurs is adviseur en werknemer van Nordion)	
Schonewolf et al, 2014	Retrospectief niet-vergelijkend onderzoek. Single center. Follow-up duur onbekend	N=30	Y-90 radioembolisatie (hars microsferen). Uni/bilobair	Niet-resectabele colorectale levermetastasen. Lijnen chemotherapie mean 2 (0-5).	Totale overleving Progressievrije overleving (RECIST)	Mediane totale overleving: 9.4 maanden 95% CI 6.4-15.2 maanden). Mediane progressievrije overleving: 3.2 maanden (95% CI 1.1-7.2 maanden).	Heterogene populatie mbt tumorload (88.4-967.6 ml), extrahepatische ziekte (% niet vermeld), performance status (0-2) en voorafgaande therapie (chemotherapie (lijnen)/lokale technieken). Radiologische follow-up iedere 3 maanden. Een van auteurs ontvangt	Hoog (selectie)	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
							grants van Sirtex.		

CONCEPT

Bijlage 2: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 25-09-2013, update 21-02-2014
- **Database (website):** Medline (Pubmed)

Zoektermen: (microsphere*[tiab] OR radioembolisation OR radioembolization OR "selective internal radiation therapy" OR "selective internal radiotherapy" OR SIRT[tiab] OR "Yttrium 90" OR 90Y* OR Yttrium) AND (colorectal OR CRC[tiab]) AND (((liver OR hepato*[tiab] OR hepato*[tiab]) AND (metastases OR metastatic OR metastasis)) OR CRLM*[tiab]).

Referentie	Conform selectiecriteria	Reden van in- of exclusie
1. Gulec SA, Pennington K, Wheeler J, et al. Yttrium-90 Microsphere-selective Internal Radiation Therapy With Chemotherapy (Chemo-SIRT) for Colorectal Cancer Liver Metastases: An In Vivo Double-Arm-Controlled Phase II Trial. <i>Am J Clin Oncol</i> 2013; 36(5): 455-60.		Vergelijkende studie in vivo (d.w.z. bilobair within patient) (N=20): systemische chemotherapie vs. systemische chemotherapie icm radioembolisatie.
2. Kosmider S, Tan TH, Yip D, et al. Radioembolization in combination with systemic chemotherapy as first-line therapy for liver metastases from colorectal cancer. <i>J Vasc Interv Radiol</i> 2011; 22(6): 780-6.		Niet-vergelijkende studie (N=19): (eerste lijn) systemische chemotherapie icm radioembolisatie.
3. Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and complications in salvage patients. <i>J Vasc Interv Radiol</i> 2012; 23(1): 96-105.	X	Vergelijkende studie (N=390): Y-90 radioembolisatie vs. standaard supportieve care bij chemotherapie-refractaire levermetastasen van verschillende primaire origine.
4. Coldwell D, Sangro B, Salem R, et al. Radioembolization in the treatment of unresectable liver tumors: experience across a range of primary cancers. <i>Am J Clin Oncol</i> 2012; 35(2): 167-77.		Beschrijvende review over radioembolisatie bij levermetastasen.
5. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. <i>Cardiovasc</i>	X	Vergelijkende studie (N=58): radioembolisatie+best supportive care vs. best supportive care bij chemotherapie-

Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 25-09-2013, update 21-02-2014

- **Database (website):** Medline (Pubmed)

Zoektermen: (microsphere*[tiab] OR radioembolisation OR radioembolization OR "selective internal radiation therapy" OR "selective internal radiotherapy" OR SIRT[tiab] OR "Yttrium 90" OR 90Y* OR Yttrium) AND (colorectal OR CRC[tiab]) AND (((liver OR hepato*[tiab] OR hepati*[tiab]) AND (metastases OR metastatic OR metastasis)) OR CRLM*[tiab]).

Intervent Radiol 2012; 35(5): 1066-73.		refractaire colorectale levermetastasen.
6. Nace GW, Steel JL, Amesur N, et al. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases: a single institution experience. Int J Surg Oncol 2011; 2011, 571261.		Niet-vergelijkende studie (N=51): Y-90 na falen eerste en tweedelijns chemotherapie bij colorectale levermetastasen. 31% icm floxuridine. Reeds opgenomen in systematische review van Rosenbaum et al, 2013.
7. Whitney R, Tatum C, Hahl M, et al. Safety of hepatic resection in metastatic disease to the liver after yttrium-90 therapy. J Surg Res 2011; 166(2): 236-40.		Niet-vergelijkende studie (N=44): Yttrium-90 radioembolisatie bij levermetastasen van verschillende primaire origine (N=15: colorectaal carcinoom).
8. Evans KA, Richardson MG, Pavlakis N, et al. Survival outcomes of a salvage patient population after radioembolization of hepatic metastases with yttrium-90 microspheres. J Vasc Interv Radiol 2010; 21(10): 1521-6.		Niet-vergelijkende studie (N=249): Yttrium-90 radioembolisatie (salvage) bij colorectale levermetastasen of van andere primaire origine. Reeds geïncludeerd in innovatieve DBC beoordeling dd 29 september 2011.
9. Seront E and Van den Eynde M. Liver-directed therapies: does it make sense in the current therapeutic strategy for patients with confined liver colorectal metastases? Clin Colorectal Cancer 2012; 11(3): 177-84.		Beschrijvende review over locale therapieën bij colorectale levermetastasen.
10. Wasan H, Kennedy A, Coldwell D, et al. Integrating radioembolization with chemotherapy in the treatment paradigm for unresectable colorectal liver metastases. Am J Clin Oncol 2012; 35(3): 293-301.		Beschrijvende review over radioembolisatie icm chemotherapie bij colorectale levermetastasen.

Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 25-09-2013, update 21-02-2014

- **Database (website):** Medline (Pubmed)

Zoektermen: (microsphere*[tiab] OR radioembolisation OR radioembolization OR "selective internal radiation therapy" OR "selective internal radiotherapy" OR SIRT[tiab] OR "Yttrium 90" OR 90Y* OR Yttrium) AND (colorectal OR CRC[tiab]) AND (((liver OR hepato*[tiab] OR hepato*[tiab]) AND (metastases OR metastatic OR metastasis)) OR CRLM*[tiab]).

11. Cosimelli M, Mancini R, Carpanese L, et al. Integration of radioembolisation into multimodal treatment of liver-dominant metastatic colorectal cancer. <i>Expert Opin Ther Targets</i> 2012; 16 Suppl 2, S11-S16.		Beschrijvende review over radioembolisatie bij colorectale levermetastasen.
12. Uthappa MC, Ravikumar R, Gupta A. Selective internal radiation therapy: 90Y (yttrium) labeled microspheres for liver malignancies (primary and metastatic). <i>Indian J Cancer</i> 2011; 48(1): 18-23.		Beschrijvende review over radioembolisatie bij levermetastasen.
13. Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, et al. Local therapies for hepatic metastases. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2013; 11(2): 153-60.		Beschrijvende review over locoregionale technieken bij levermetastasen.
14. Fong ZV, Palazzo F, Needleman L, et al. Combined hepatic arterial embolization and hepatic ablation for unresectable colorectal metastases to the liver. <i>Am Surg</i> 2012; 78(11): 1243-8.		Niet-vergelijkende studie (N=32): gecombineerde embolisatie (radioembolisatie of transarteriele chemoembolisatie) en ablatietechnieken (cryo-, radiofrequente en microwave ablatie) bij colorectale levermetastasen.
15. Martin LK, Cucci A, Wei L, et al. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for colorectal cancer with liver metastases. <i>Clin Colorectal Cancer</i> 2012; 11(3): 195-9.	X	Niet-vergelijkende studie (N=24): radioembolisatie bij refractaire colorectale levermetastasen.
16. Schonewolf CA, Schonewolf CA, Patel B, et al. Patterns of Failure in Colorectal Patients With Liver Metastases After Yttrium-90 Radioembolization. <i>Am J Clin Oncol</i> 2012; aheadofprint Dec 27.	X	Niet-vergelijkende studie (N=30): radioembolisatie bij colorectale levermetastasen.
17. Chua TC, Bester L, Saxena A, et al. Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 2011; 137(5): 865-73.		Niet-vergelijkende studie (N=140): radioembolisatie bij colorectale levermetastasen. Reeds opgenomen in systematische review

Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 25-09-2013, update 21-02-2014

- **Database (website):** Medline (Pubmed)

Zoektermen: (microsphere*[tiab] OR radioembolisation OR radioembolization OR "selective internal radiation therapy" OR "selective internal radiotherapy" OR SIRT[tiab] OR "Yttrium 90" OR 90Y* OR Yttrium) AND (colorectal OR CRC[tiab]) AND (((liver OR hepato*[tiab] OR hepato*[tiab]) AND (metastases OR metastatic OR metastasis)) OR CRLM*[tiab]).

		van Rosenbaum et al, 2013 en innovatieve DBC beoordeling Zorginstituut dd 29 september 2011.
18. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; 38(7): 1393-406.		Richtlijn (procedure) radioembolisatie bij hepatocellulair carcinoom en levermetastasen van European Association of Nuclear Medicine.
19. Hadaki M, Praseedom R, Brais R, et al. Selective internal radiation therapy with 90Y-SIR-Spheres microspheres for non-resectable colorectal metastases in the liver. BMJ Case Rep 2011; 2011:		Case report Y-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen.
20. Carpizo DR, Gensure RH, Yu X, et al. Pilot study of angiogenic response to yttrium-90 radioembolization with resin microspheres. J Vasc Interv Radiol 2014; 25: 297-306.		Niet-vergelijkende studie (N=22): Angiogene markers na Y-90 radioembolisatie bij hepatocellulair carcinoom of colorectale levermetastasen (N=15).
21. Fidelman N, Fidelman N, Kerlan RKJ, et al. Y Glass Microspheres for the Treatment of Unresectable Metastatic Liver Disease from Chemotherapy-Refractory Gastrointestinal Cancers: A Pilot Study. J Gastrointest Cancer 2014; aheadofprint jan 22.		Niet-vergelijkende studie (N=30): Y-90 radioembolisatie bij chemotherapie-refractaire levermetastasen van verschillende primaire origine (N=15: colorectaal).
22. Sofocleous CT, Garcia AR, Pandit-Taskar N, et al. Phase I trial of selective internal radiation therapy for chemorefractory colorectal cancer liver metastases progressing after hepatic arterial pump and systemic chemotherapy. Clin Colorectal Cancer 2014; 13: 27-36.		Niet-vergelijkende studie (N=19): Y-90 radioembolisatie bij chemotherapie-refractaire colorectale levermetastasen.

Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 25-09-2013, update 21-02-2014

- **Database (website):** Medline (Pubmed)

Zoektermen: (microsphere*[tiab] OR radioembolisation OR radioembolization OR "selective internal radiation therapy" OR "selective internal radiotherapy" OR SIRT[tiab] OR "Yttrium 90" OR 90Y* OR Yttrium) AND (colorectal OR CRC[tiab]) AND (((liver OR hepato*[tiab] OR hepato*[tiab]) AND (metastases OR metastatic OR metastasis)) OR CRLM*[tiab]).

23. Zarva A, Zarva A, Mohnike K, et al. Safety of Repeated Radioembolizations in Patients with Advanced Primary and Secondary Liver Tumors and Progressive Disease After First Selective Internal Radiotherapy. J Nucl Med 2014; aheadofprint feb 10.		Niet-vergelijkende studie (N=21): Y-90 radioembolisatie bij hepatocellulair carcinoom en levermetastasen van verschillende primaire origine (N=5: colorectaal)
24. Benson AB, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. Eur J Cancer 2013; 49: 3122-30.	X	Niet-vergelijkende studie (N=151): Y-90 radioembolisatie bij refractaire levermetastasen van verschillende primaire origine (N=61: colorectaal).
25. Saied A, Katz SC, Espat NJ. Regional hepatic therapies: an important component in the management of colorectal cancer liver metastases. Hepatobiliary Surg Nutr 2013; 2(2): 97-107.		Beschrijvende review: regionale lever therapieën bij colorectale levermetastasen.
26. Hipps D, Ausania F, Manas DM, et al. Selective Interarterial Radiation Therapy (SIRT) in Colorectal Liver Metastases: How Do We Monitor Response? HPB Surg 2013; 2013: 570808.		Beschrijvende review: evaluatie van respons na radioembolisatie bij colorectale levermetastasen.
27. Rosenbaum CENM, Verkooijen HM, Lam MGEH, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. J Nucl Med 2013; 54: 1890-5.	X	Systematische review: radioembolisatie als salvage therapie bij colorectale levermetastasen.
28. Saxena A, Saxena A, Bester L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. J Cancer Res Clin Oncol 2013; aheadofprint dec 7.		Systematische review: radioembolisatie als salvage therapie bij colorectale levermetastasen. Monotherapie en combinatietherapie niet gescheiden.
29. Fahmueller YN, Nagel D, Hoffmann R-T et al. Predictive and prognostic value of circulating nucleosomes and serum biomarkers in patients with metastasized	X	Niet-vergelijkende studie (N=49): Circulerende nucleosomen en serum

Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen

• **Searchdatum:** 25-09-2013, update 21-02-2014

• **Database (website):** Medline (Pubmed)

Zoektermen: (microsphere*[tiab] OR radioembolisation OR radioembolization OR "selective internal radiation therapy" OR "selective internal radiotherapy" OR SIRT[tiab] OR "Yttrium 90" OR 90Y* OR Yttrium) AND (colorectal OR CRC[tiab]) AND (((liver OR hepato*[tiab] OR hepato*[tiab]) AND (metastases OR metastatic OR metastasis)) OR CRLM*[tiab]).

colorectal cancer undergoing selective internal radiation therapy. BMC Cancer
2012; 12: 5: 1-14.

**biomarkers na Y-90 radioembolisatie bij
colorectale levermetastasen.**

Bijlage 3: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (age.na.s)	Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) in colorectal liver metastases. HTA report.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32013000641#.UwdKT HJJaY . The results of our systematic review show that the combination of SIRT with chemotherapy vs. chemotherapy alone for the treatment of colorectal liver metastases may have a potential benefit in terms of shortened time to liver progression and time to disease progression of around 3 months. However, these results come from the single trial identified in our systematic review (Hendlisz 2010) with a limited number of participants (n=46). Notwithstanding the publication in the next few years of large datasets from trials nearing completion, we think SIRT treatment for liver metastases of colorectal carcinoma is a promising technique which needs further development and assessment within formal protocols of randomised controlled trials. We recommend that the results of completed and nearly completed trials currently still active be reported at the earliest opportunity. Given the nature and stage of the illness, the potentially high costs of SIRT and the uncertainty surrounding its effects, the adoption of SIRT would be recommended in few selected cases.	2013
Agency for Healthcare Quality and Research (AHQR)	Local Hepatic Therapies for Metastases to the Liver From Unresectable Colorectal Cancer.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115724/ . In the absence of comparative data, the evidence is insufficient to permit conclusions on the comparative effectiveness of these therapies for unresectable CRC metastases to the liver. Gaps in the research base, even for critical benefits or harms, are extensive, and the quality of studies is generally questionable. Conducting RCTs (ideally head-to-head comparisons) to answer many important	2012

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
		questions is desirable, but challenging.	
Anthem	Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) of Primary or Metastatic Liver Tumors.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050549.htm . SIRT is considered medically necessary as palliative treatment for individuals with: Specific liver-related symptoms due to tumor bulk (e.g., pain) from any primary or metastatic hepatic tumor.	2013
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical (ASERNIP) Health Policy and Advisory Committee on Technology Australia and New Zealand (HealthPACT)	Selective internal radiation therapy for the treatment of liver cancer.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP022.pdf . Overall, this technology brief does not identify alarming safety issues related to the use of SIRT instead of standard treatments. In the three included studies, the likelihood of achieving better tumour response, and time to progression or progression-free survival, appears to be higher using SIRT. Available evidence appears promising and highlights the potential benefits of SIRT for the treatment of liver cancer; however, a company-based trial is currently underway, the results of which are scheduled to be presented to MSAC in due course. As such, HealthPACT have recommended that no further assessment of SIRT is required at this time.	2011
Blue Cross Blue Shield of Massachusetts.	Radioembolization for Primary and Metastatic Tumors of the Liver.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://tinyurl.com/nwzqx8d . Radioembolization may be MEDICALLY NECESSARY for the following conditions: to treat unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma that are both progressive and diffuse, in patients with liver-dominant disease who are refractory to chemotherapy or are not candidates for chemotherapy	2014
CIGNA	Radioembolization with Yttrium-90 (90Y) Microspheres.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://tinyurl.com/pl8w7yq . Cigna covers yttrium-90 (90Y) microsphere radioembolization with SIR-Spheres® (Sirtex Medical) as medically necessary for ANY of the following indications: unresectable metastatic liver tumors from primary colorectal cancer	2013

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
		(CRC)	
Harvard Pilgrim Healthcare	Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 (90Y) Microspheres e.g. SIR-Spheres® Microspheres (SIRTeX), TheraSphere® (MDS Nordion, Inc.).	Geraadpleegd in september 2013 via http://tinyurl.com/pzbg4qk . Harvard Pilgrim covers SIRT using 90Y microspheres when medically necessary to treat the following conditions: unresectable metastatic liver tumors from primary colorectal cancer.	2013
Ludwig Boltzmann Institut (LBI)	Selective internal radiotherapy using yttrium-90 microspheres for primary and secondary liver malignancies.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://eprints.hta.lbg.ac.at/922/1/DSD_47_english.pdf . The available evidence indicates that SIRT using SIR-Spheres® for the treatment of metastases from colorectal cancer (unresectable, unablatable) is more efficacious than/as safe as other available treatment options (HAC, systemic chemotherapy with 5-FU/leucovorin) under specific circumstances (careful patient selection, multidisciplinary team, selected centres), but new studies will probably change our effect estimates. Therefore, an inclusion in the catalogue of benefits is recommended with restrictions and a re-evaluation is recommended in 2015, after completion of the SIRFLOX/FOXFIRE trials.	2011
Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie (NGIR) en Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)	Intra-arteriële radioembolisatie voor de behandeling van colorectale levermetastasen. Standpunt.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://tinyurl.com/oxtpwmk . Intra-arteriële radioembolisatie kan worden toegepast indien de primaire tumor verwijderd is, de lever de dominante lokalisatie van de metastasen is en chirurgische verwijdering van de levermetastasen niet mogelijk is. Er bestaat op dit moment in Nederland geen ander behandelalternatief voor deze patiënten. De overlevingswinst die behaald wordt met intra-arteriële radioembolisatie in salvage setting is relatief groot in vergelijking met overlevingswinst behaald met andere palliatieve interventies. Het wordt aanbevolen om intra-arteriële radioembolisatie toe te passen bij salvage patiënten met colorectale levermetastasen. Voor deze groep patiënten	2013

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
		is intra-arteriële radioembolisatie zorg conform de wetenschap en praktijk. Gezien de klinische evidentie heeft gebruik van het harsmicrosferen product de voorkeur.	
NICE	Selective internal radiation therapy for non-resectable colorectal metastases in the liver.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11125/55481/55481.pdf . The committee considered that selective internal radiation therapy (SIRT) is a potentially beneficial treatment for patients with unresectable colorectal metastases in the liver, but that more research and data collection are required to demonstrate its efficacy. The evidence on its efficacy in chemotherapy-naive patients is inadequate in quantity. For patients who have previously been treated with chemotherapy, comparative trials are needed to determine whether SIRT prolongs survival compared with best standard treatment, and to determine its effect on quality of life. There is also a need to identify which subgroups of patients are likely to derive clinical benefit from SIRT.	2011, update 2013
NHS England	Interim Clinical Commissioning Policy Statement: Selective Internal Radiotherapy (SIRT).	Geraadpleegd in februari 2014 via http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/07/b01-psa-sirt.pdf . SIRT is not routinely commissioned in the treatment of colorectal liver metastases.	2013
National Institute for Health Research (NIHR)	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess; 18: 7.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0010/105004/Full_Report-hta18070.pdf . The evidence synthesis has revealed the limited evidence available to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the different ablative and other minimally invasive technologies. It will be important to undertake further primary research to provide comparative evidence on the different interventions that provide alternative treatment options for people at various stages in the management of their liver metastases.	2014
PREMERA Blue Cross	Radioembolization for Primary and Metastatic Tumors of the	Geraadpleegd in februari 2014 via https://www.premera.com/medicalpolicies/cmi_059361.htm .	2013

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
	Liver.	Radioembolization may be considered medically necessary for the treatment of liver metastases .	
UnitedHealthcare	Implantable Beta-Emitting Microspheres for Treatment of Malignant Tumors: Medical Policy.	Geraadpleegd in februari 2014 via http://tinyurl.com/on3rfqc . Yttrium-90 (90Y) microsphere radioembolization (SIR-Spheres® or TheraSphere®) is proven for the following indications: unresectable metastatic liver tumors from primary colorectal cancer (CRC)	

CONCELE

Bijlage 4: Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
American College of Radiology (ACR)	<p>ACR Appropriateness Criteria Radiologic Management of Hepatic Malignancy. Geraadpleegd in september 2013 via http://tinyurl.com/nkqkd2g.</p> <p>SIRT may be appropriate for solitary or multifocal colorectal liver metastasis (liver dominant or isolated). Patients with colorectal liver metastases and no or limited chemotherapy options due to progression or toxicity are potential candidates for palliative ablative or arterial interventions.</p> <p>Arterial therapies such as TACE and SIRT, either as monotherapy or in combination with other therapeutic regimens have shown survival benefit. Patients without extrahepatic disease survive longer than those with extrahepatic disease. As with HCC and metastatic neuroendocrine tumors, published evidence suggests that TACE and SIRT provide similar survival benefit.</p>	2011
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	<p>S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom.</p> <p>Geraadpleegd in september 2013 via http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLI_S3_KRK_14062013.pdf.</p> <p>Eine SIRT zur Behandlung von disseminierten Lebermetastasen bei KRK sollte nur bei Patienten, für die keine andere Therapieoption infrage kommt, und dann nur innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden.</p>	2013
Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)	<p>Richtlijn Colorectaal carcinoom.</p> <p>Geraadpleegd in februari 2014 via http://www.radiologen.nl/files/file/Praktijk/Protocollen%20en%20Richtlijnen/Richtlijn%20Colorectaal%20carcinoom%202014%20-%20ongeautoriseerd.pdf.</p> <p>Radioembolisatie kan worden overwogen als salvage therapie bij patiënten met metastasen beperkt tot de lever. In een vroegere fase is de waarde t.o.v. palliatieve systemische therapie onvoldoende bekend. De behandeling dient uitgevoerd te worden in centra met expertise en bij voorkeur in studieverband.</p>	2014
European Society for Medical Oncology (ESMO)	<p>Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Geraadpleegd in september 2014 via http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/04/annonc.mdu260.full.pdf+html.⁴⁴</p> <p>In patients with liver-limited metastases failing the available chemotherapeutic options, radioembolisation with yttrium-90 resin microspheres can also prolong the time to tumour progression [IV, B]</p>	2014

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
Federaal Centrum voor de gezondheidszorg (KCE)	<p>Colon Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Geraadpleegd in oktober 2014 via https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_218_Colon_cancer.pdf.</p> <p>There is limited evidence that SIRT may improve PFS and OS if added to systemic chemotherapy in CRC patient with unresectable liver metastases (very low level of evidence).</p> <p>In patients with unresectable liver metastases, an effect of SIRT on PFS or OS when added to hepatic artery infusion could neither be demonstrated nor refuted (very low level of evidence).</p> <p>There is moderate level of evidence that SIRT improves PFS if added to systemic chemotherapy in CRC patient with unresectable liver metastases refractory to chemotherapy (moderate level of evidence).</p> <p>There is no direct evidence that SIRT improves OS if added to systemic chemotherapy in CRC patient with unresectable liver metastases refractory to chemotherapy, mainly due to crossover but there is moderate level of evidence that there is effect on PFS (Hendlisz et al. 2010; moderate level of evidence).</p> <p>Adding radioembolisation to systemic chemotherapy in patients with unresectable liver metastases is not recommended (weak recommendation).</p> <p>Radioembolisation can be considered in patients with unresectable liver metastases refractory to systemic chemotherapy (weak recommendation).</p>	2011

Bijlage 5: Overzicht van lopende klinische studies

Randomised Comparative Study Of Folfox6m Plus Sir-Spheres® Microspheres Versus Folfox6m Alone As First Line Treatment In Patients With Nonresectable Liver Metastases From Primary Colorectal Carcinoma (SIRFLOX). NCT00724503.

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor: Sirtex Medical
Conditions: Colorectal carcinoma, liver metastases, liver dominant
Intervention: Drug: Systemic chemotherapy (FOLFOX (plus or minus bevacizumab)) (First Line)
Device: SIR-Spheres yttrium-90 microspheres

Phase:

Number Enrolled: Estimated 518
Study Design: Allocation: Randomised (Australia)
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Open Label
Primary Purpose: Treatment

Start Date: August 2006

Completion Date: April 2018

Primary Outcome Measure: Progression Free Survival

An open-label randomised phase III trial of 5-Fluorouracil, OXaliplatin and Folinic acid +/- Interventional Radio-Embolisation as first line treatment for patients with unresectable liver-only or liver-predominant metastatic colorectal cancer (FOXFIRE). ISRCTN83867919.

This study is ongoing.

Sponsor: University of Oxford
Conditions: Colorectal cancer with liver only or liver dominant metastases
Intervention: Arm A: Systemic OxMdG chemotherapy: oxaliplatin, folinic acid (FA) and 5-fluorouracil (5-FU)
Arm B: SIR-Spheres® radioembolisation (RE) plus systemic OxMdG chemotherapy: oxaliplatin, FA and 5-FU

Phase: Phase III

Number Enrolled: 490

Study Design: Open label multicentre randomised controlled phase III study (UK)

Start Date: 1 January 2008

Completion Date: 1 November 2014

Primary Outcome Measure: Overall survival (OS)

Funded by: The Bobby Moore Fund for Cancer Research UK , Sirtex Technology

Assessment of Overall Survival of FOLFOX6m Plus SIR-Spheres Microspheres Versus FOLFOX6m Alone as First-line Treatment in Patients With Non-resectable Liver Metastases From Primary Colorectal Carcinoma in a Randomised Clinical Study (FOXFIREGlobal). NCT01721954.

This study is currently recruiting participants.

Sponsor: Sirtex Medical
Conditions: Colorectal carcinoma, liver metastases, liver dominant

Intervention: Drug: FOLFOX6m (plus or minus bevacizumab)
 Device: SIR-Spheres microspheres
 Phase: Phase III
 Number Enrolled: 200
 Study Design: Allocation: Randomised (International)
 Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
 Intervention Model: Parallel Assignment
 Masking: Open Label
 Primary Purpose: Treatment
 Start Date: February 2013
 Completion Date: July 2018
 Primary Outcome Measure: Overall Survival

A Phase III Clinical Trial Evaluating TheraSphere® in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma of the Liver Who Have Failed First Line Chemotherapy (EPOCH). NCT01483027.

This study is currently recruiting participants.

Sponsor: BTG International
 Collaborator: Biocompatibles UK Ltd
 Conditions: Colorectal carcinoma, liver metastases, liver dominant
 Intervention: Treatment Group: Standard of care second-line chemotherapy plus TheraSphere
 Control Group: Standard of care second-line chemotherapy with no added therapy
 Phase: Phase III
 Number Enrolled: 360
 Study Design: Allocation: Randomised (International)
 Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
 Intervention Model: Parallel Assignment
 Masking: Open Label
 Primary Purpose: Treatment
 Start Date: January 2012
 Completion Date: September 2016
 Primary Outcome Measure: Progression Free Survival

A Randomised Phase III Trial Comparing Hepatic Arterial Injection of Yttrium-90 Resin Microspheres (SIR-Spheres) Plus Systemic Maintenance Therapy Versus Systemic Maintenance Therapy Alone for Patients With Unresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer Which Are Controlled After Induction Systemic Therapy. NCT01895257.

This study is currently recruiting participants.

Sponsor: University of Antwerpen
 Collaborator:
 Conditions: Colorectal cancer with liver only or liver dominant metastases after induction systemic chemotherapy (FOLFOX, FOLFIRI or XELOX)
 Intervention: Active Comparator: A: systemic chemotherapy LV5FU2 (plus or minus bevacizumab) alone
 Active Comparator: B: SIR-Spheres+systemic chemotherapy LV5FU2
 Phase: Phase III
 Number Enrolled: 162
 Study Design: Allocation: Randomised (Belgium)

Endpoint Classification: Efficacy Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Open Label
Primary Purpose: Treatment
Start Date: August 2013
Completion Date: December 2016
Primary Outcome Measure: Time to progression, Time to First Progression

Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) in Patients With Unresectable Colorectal Cancer Liver Metastases Who Failed Prior Intraarterial Pump Chemotherapy Versus Chemotx LV5FU2 Alone to Treat Colorectal Carcinoma. NCT00972036.

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Collaborator: Sirtex Medical
Conditions: unresectable colorectal liver metastasis after treatment with hepatic arterial infusion pump and failure of ≥ 1 line of prior chemotherapy
Intervention: Device: SIR-Spheres (Selective Internal Radiation Therapy)
Phase: Phase I
Number Enrolled: 18
Study Design: Allocation: Single Group Assignment (United States)
Endpoint Classification: Efficacy Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Open Label
Primary Purpose: Treatment
Start Date: August 2009
Completion Date: August 2014
Primary Outcome Measure: Safety/Toxicity and maximum tolerated dose of SIR-Spheres®.

A Phase II Study of Yttrium-90 Radioactive Resin Microspheres in the Treatment of Colorectal Adenocarcinoma Metastatic to the Liver After Failure of First-Line Combination Chemotherapy. NCT01098422.

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor: University of California
Collaborator: Sirtex Medical
Conditions: Colorectal carcinoma, liver metastases, liver dominant
Intervention: Device: Yttrium-90 Radioactive Resin Microspheres
Phase: Phase II
Number Enrolled: 34
Study Design: Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study (United States)
Intervention Model: Single Group Assignment
Masking: Open Label
Primary Purpose: Treatment
Start Date: January 2010
Completion Date: January 2016
Primary Outcome Measure: Progression Free Survival

Bijlage 6 Raming aantal patiënten

Raming van aantal patiënten behandeld met yttrium-90 radioembolisatie als salvage behandeling bij patiënten met colorectale levermetastasen

Centrum	Jaar 1 na vergoeding	Jaar 2 na vergoeding	Jaar 3 na vergoeding
UMC Utrecht	50	50	50
AZM Maastricht	10	15	20
NKI -AVL Amsterdam	10	15	20
AMC Amsterdam	10	15	20
UMC St. Radboud Nijmegen	10	10	15
UMC Leiden	10	10	15
VUmc Amsterdam	10	10	15
UMC Groningen	0	5	15
Erasmus MC Rotterdam	0	5	15
Totaal aantal patiënten	110	135	185

Zorginstituut Nederland
College voor Zorgverzekeringen
Postbus 320
1112 XH DIEMEN

Ons kenmerk: BBLN140628

Utrecht, 26 september 2014

Betreft: standpunt ZINL vergoeding radioembolisatie

Geachte heer / mevrouw,

Op 17 juli heeft de NVvH het concept standpunt 'Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen' van het ZINL ontvangen. Dank voor de mogelijkheid om op dit concept standpunt te reageren. Onze reactie is in nauwe samenwerking met onze subvereniging NVCO en de werkgroep Leverchirurgie tot stand gekomen.

Het ZINL concludeert in haar standpunt dat "Yttrium-90 radioembolisatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk als eerste/tweedelijns behandeling, noch als salvage therapie bij niet-resectabele levermetastasen". Deze behandelingen behoren daarmee, voor de bovengenoemde indicatie, niet tot een verzekerde prestatie volgens de Zorgverzekeringswet. Telefonisch hebt u aangegeven uw conclusies mede gebaseerd te hebben op de concept richtlijn 'behandeling colorectale levermetastasen' van het IKNL (februari 2014), die in 2014 is gepubliceerd.

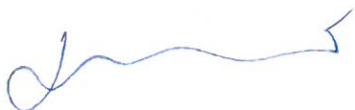
In de betreffende richtlijn staat de volgende aanbeveling: "Yttrium-90-radio-embolisatie: Radio-embolisatie kan worden overwogen als salvage therapie bij patiënten met metastasen beperkt tot de lever. In een vroegere fase is de waarde ten opzichte van palliatieve systemische therapie onvoldoende bekend. De behandeling dient uitgevoerd te worden in centra met expertise en bij voorkeur in studieverband." Wij willen hierbij opmerken dat deze aanbeveling in de eerste plaats stelt dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om Yttrium-90 radioembolisatie als behandeloptie te overwegen. Pas in de tweede plaats dat betreffende behandeling bij voorkeur in studieverband wordt uitgevoerd, maar dit expliciet niet verplicht. Deze aanbeveling is op deze wijze geformuleerd om de wetenschap te stimuleren om de beschikbare literatuur rondom deze behandeling verder uit te breiden. Saxena et al. biedt dan ook voor ons voldoende aanknopingspunten om tot een verzekerde prestatie te komen. Wij zijn daarnaast van mening dat het de aanbeveling verdient om deze behandeling slechts op een beperkt aantal locaties uit te voeren.

Wij onderschrijven dan ook de conclusie van het ZINL dat Yttrium-90 radioembolisatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als eerste/tweedelijns behandeling. De conclusie om ook salvage therapie bij niet-resectabele levermetastasen als onverzekerde zorg te typeren onderschrijven wij niet.

Graag gaan wij met u, en de overige betrokken partijen, in gesprek over de wijze waarop wij hiervoor tot een verzekerde prestatie kunnen komen.

Met vriendelijke groet,

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEELKUNDE



Drs. M. Hogervorst
Bestuurslid NVvH



Prof. dr. J.H.W. de Wilt
Voorzitter NVCO

ZiN Zorginstituut Nederland
T.a.v. dr. J.S. Frankema-Mourer
Internist-nefroloog n.p.
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Per e-mail: JFrankema@zinl.nl

Vught, 13 augustus 2014
Betreft: reactie NGIR concept-rapport Yttrium-90 radio-embolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen
Ons kenmerk: OvD/is/Uit2014/472

Geachte mevrouw Frankema,

Het rapport geeft een compleet beeld van de relevante literatuur over dit onderwerp en tevens van de thans nog lopende studies, die met name gaan over 1^e/2^e-lijns behandeling en niet zozeer over radio-embolisatie als salvage behandeling. Er zijn geen relevante studies buiten beschouwing gelaten in het rapport.

Met betrekking tot de 1^e/2^e lijns behandeling zullen naar verwachting in 2015 belangrijke studieresultaten beschikbaar komen en het NGIR gaat er vanuit, dat radio-embolisatie in 1^e/2^e lijns setting dan opnieuw geëvalueerd zal worden, wanneer de resultaten daar aanleiding toe geven. Voor de salvage-setting is dit heel anders omdat hiervoor niet op korte termijn nieuwe resultaten te verwachten zijn en zulke studies ook veel moeilijker patiënten recruterend. Het NGIR zou daarom toch graag opnieuw willen bezien of het mogelijk is om nu al de salvage-behandeling wel in het te verzekeren pakket op te nemen. Wellicht onder strenge voorwaarden en in een zeer beperkt aantal centra met ervaring en expertise. Immers er zijn 1) (inderdaad thans in aantal nog beperkte) literatuurwijzingen voor de werkzaamheid van radio-embolisatie als salvage behandeling, 2) trials met salvage-behandelingen zijn weliswaar niet geheel onmogelijk, maar wel veel moeilijker uitvoerbaar dan trials in 1^e/2^e lijnssetting en 3) er zijn diverse richtlijnen en standpunten van expertgroepen, waarin radio-embolisatie een plaats in het behandelalgoritme heeft als salvage behandeling. Voor Nederland is hierbij met name natuurlijk de recent tot stand gekomen IKNL richtlijn colorectaal carcinoom relevant.

Daarbij komt, dat thans zeer regelmatig patiënten voor salvage behandeling naar het buitenland gaan, waarvan in een aantal gevallen door de verzekering vergoed. De kosten daarvan zijn waarschijnlijk hoger dan in Nederland en er is zo ook geen inzicht in de resultaten te verkrijgen. Dit zou bij vergoeding in Nederland volgens strenge richtlijnen en in een beperkt aantal centra wel zeer goed mogelijk zijn, zeker wanneer goede afspraken over een "registry" gemaakt worden. Het NGIR zou hier graag aan meewerken. Het NGIR wil zeker ook graag bijdragen aan het verkrijgen van nog hoger niveau evidence voor de behandeling, maar is toch -zoals al eerder genoemd- bang, dat gerandomiseerde trials moeilijk uitvoerbaar zijn.

Namens het NGIR,
van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie,
Prof. Dr. O.M. van Delden, radioloog

Zorginstituut Nederland
T.a.v. de weledelzeergeleerde vrouwe
dr. J.S. Frankema-Mourer, Internist-nefroloog n.p., adviseur
Eekholt 4
1112 XH DIEMEN

Bureau NVNG:
Postbus 1220
3500 BE Utrecht
Telefoon (030) 753 1466
Fax: (030) 753 1468
E-mail: info@nvng.nl

www.nvng.nl

ABN-AMRO IBAN:
NL50 ABNA 056 1740 240
ING IBAN:
NL18 INGB 0004 1991 17

Onze referentie : 2014/2274
Datum : 13 augustus 2014
Betreft : antwoord NVNG betreffende conceptbeoordeling yttrium-90 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen.

Geachte mevrouw Frankema,

Wij hebben de conceptbeoordeling in goede orde ontvangen en maken graag gebruik van de geboden gelegenheid om hierop te reageren.

Behandeling met radioembolisatie is binnen de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) een aandachtspunt omdat onze beroepsgroep een belangrijke rol speelt bij het uitvoeren van deze behandeling. In dit kader zijn wij sterk overtuigd van het wetenschappelijk bewijs en de klinische relevantie van het effect van yttrium-90 radioembolisatie als salvage behandeling van niet-resectabele colorectale levermetastasen. Daarom hebben wij in samenwerking met het Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie (NGIR, een onderdeel van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie) ons standpunt betreffende deze behandeling op papier gezet en gepubliceerd in het document '*Consensus intra-arteriële radioembolisatie voor de behandeling van colorectale levermetastasen. 1 mei 2013*'. Hierbij komen wij tot de conclusie dat yttrium-90 radioembolisatie aanbevolen dient te worden bij salvage patiënten met colorectale levermetastasen en dat dit voor deze groep patiënten zorg conform de wetenschap en praktijk betreft.

Daarnaast hebben wij ons de afgelopen jaren gecommitteerd aan het proces op basis waarvan de landelijke richtlijn colorectaal carcinoom (goedgekeurd op 16 april 2014) tot stand is gekomen. Dit betreft een multidisciplinaire en evidence-based richtlijn die door alle relevante wetenschappelijke verenigingen is gemandateerd. In deze richtlijn is ook een hoofdstuk gewijd aan lokale therapieën bij niet-resectabele levermetastasen waaronder yttrium-90 radioembolisatie:

- De aanbeveling luidt dat yttrium-90 radioembolisatie overwogen kan worden als salvage therapie bij patiënten met metastasen beperkt tot de lever.
- De richtlijn beveelt yttrium-90 radioembolisatie niet aan in een vroegere fase van de behandeling (eerste/tweedelij) omdat de waarde ten opzichte van palliatieve systemische therapie onvoldoende bekend is. Een dergelijke (gerandomiseerde) studie is momenteel wel gaande.

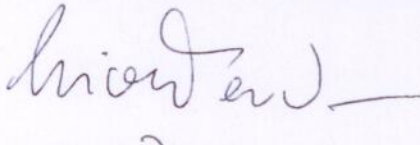
Uw conclusie dat yttrium-90 radioembolisatie op dit moment geen stand van de wetenschap en praktijk is voor eerste/tweedelijns behandeling is ons inziens dan ook terecht en in lijn met de aanbevelingen in de richtlijn. Uw conclusie dat ook salvage therapie geen stand van de wetenschap en praktijk is kunnen wij echter op geen enkele manier rijmen met de aanbeveling voor deze patiëntengroep in de evidence-based richtlijn. Op basis hiervan is de behandeling wel degelijk stand van de wetenschap en praktijk en dient conform de richtlijn aan salvage patiënten aangeboden te kunnen worden als verzekerde zorg. Het Zorginstituut dient dit gedegen werk van de experts in het vakgebied te respecteren.

Om diezelfde reden zijn wij van mening dat een vergelijkende studie tussen yttrium-90 radioembolisatie en beste ondersteunende zorg geen toegevoegde waarde heeft en bovendien niet uitvoerbaar is om ethische en praktische redenen. Zowel patiënten als behandelend artsen zullen niet aan deze studie willen meewerken. Patiënten zullen hun heil zoeken in België of Duitsland waar yttrium-90 radioembolisatie als salvage behandeling voor niet-resectabele colorectale levermetastasen wel in het verzekerde pakket is opgenomen. Dit laat onverlet dat een landelijke cohortregistratie voor patiënten die met radioembolisatie zijn behandeld, aanbeveling verdient. Naar wij begrepen zijn er in het veld reeds initiatieven in die richting ontplooid.

Wij verzoeken u derhalve met klem om salvage behandeling voor niet-resectabele colorectale levermetastasen ook in Nederland toe te laten tot het verzekerde pakket.

Hoogachtend,

namens het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde,



Mw. Prof. dr. L.F. de Geus-Oei,
Nucleair Geneeskundige Radboudumc Nijmegen,
Voorzitter NVNG



Zorginstituut Nederland
Sector Zorg/Gespecialiseerde Zorg
Dr. J.S. Frankema-Mouer
Eekholt 4
1112 XH Diemen

Leiden, 9 oktober 2014

Betreft: Consultatie conceptbeoordeling yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen

Geachte Mevrouw Frankema,

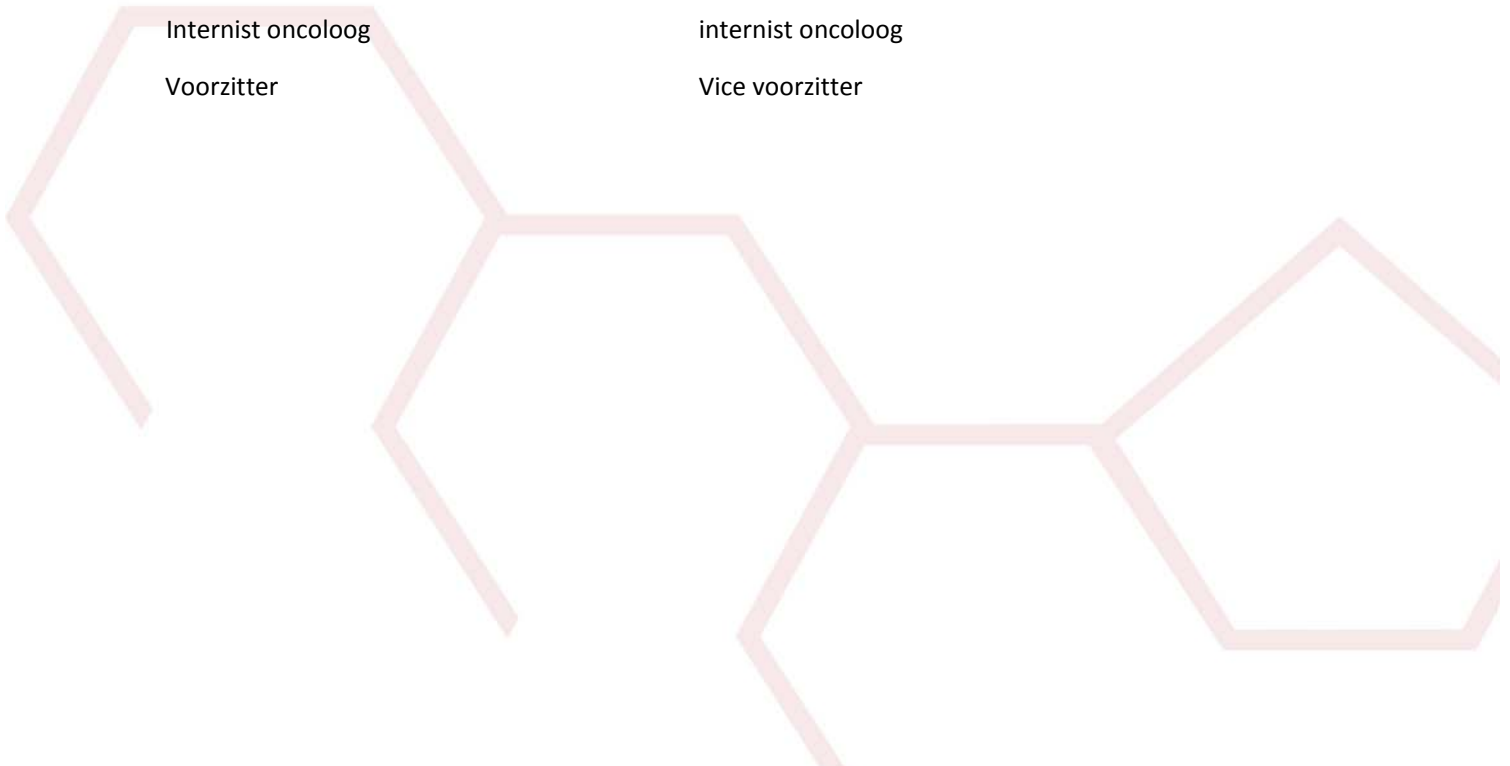
Naar aanleiding van uw mail betreffende het conceptbeoordeling yttrium-90 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen willen wij u het volgende berichten.

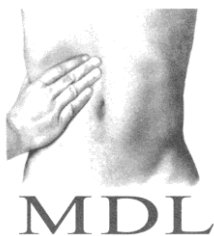
Het NVMO-bestuur heeft het rapport van het Zorginstituut Nederland gelezen en kunnen deze onderschrijven.

Met vriendelijke groet,

Prof.dr. A.J. Gelderblom,
Internist oncoloog
Voorzitter

Dr. A.N.M. Wymenga
internist oncoloog
Vice voorzitter





Dr. J.S. Frankema-Mourer, adviseur
Internist-nefroloog n.p.
TEAM Gespecialiseerde Zorg
Sector Zorg
Zorginstituut Nederland
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Haarlem, 17 november 2014
KT/MvG/116.14

Betreft: consultatie conceptbeoordeling yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen

Geachte collega,

Hartelijk dank voor toezending van het bovengenoemde rapport.

Wij berichten u na bestudering van dit rapport dat wij de brief van juli jl. van de collegae prof. dr. M.A.A.JK. van den Bosch en Dr. M.G.E.H. Lam inhoudelijk volledig ondersteunen en hierop geen andere aanvullingen hebben.

Het spijt mij u te berichten dat het niet mogelijk is om op de voorgestelde data gevolg te geven aan uw uitnodiging voor de te plannen bijeenkomst. De termijn van het voorstel komt te kort om spreekuren te kunnen verzetten. Mocht u telefonisch van gedachten willen wisselen, dan zijn wij daartoe uiteraard zeer graag bereid

Met vriendelijke groeten,

Dr. K.M.A.J. Tytgat, MDL-arts
voorzitter commissie oncologie NVMDL
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. M.E. van Leerdam, MDL-arts
NKI Antoni van Leeuwenhoekhuis
Amsterdam

c.c. Prof. dr. M. A.A.J. van den Bosch, UMCU
Dr. M.G.E.H. Lam, UMCU



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Zorginstituut Nederland
T.a.v. dr. J.S. Frankema-Mourer
Internist-nefroloog n.p., adviseur
Eekholt 4
1112 XH DIEMEN

Utrecht, juli 2014

Betreft: Reactie op concept herbeoordelingsrapport van yttrium-90 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen.

Geachte mevrouw Frankema,

Wij waarderen de gelegenheid om te reageren op het concept herbeoordelingsrapport van yttrium-90 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen en maken hier graag gebruik van.

Het rapport geeft een gedegen overzicht van de relevante literatuur waarvoor onze complimenten. Wij kunnen ons vinden in uw conclusie dat yttrium-90 radioembolisatie op dit moment niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als eerste/tweedelijns behandeling van niet-resectabele colorectale levermetastasen. Voor salvage therapie ligt dit echter anders. Wij maken ernstig bezwaar tegen uw conclusie dat ook salvage therapie met yttrium-90 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Hieronder zetten wij uiteen waarom salvage therapie met yttrium-90 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen wel voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Tevens onderbouwen wij dat uw voorstel voor een gerandomiseerde studie versus Best Supportive Care (BSC) in het kader van voorwaardelijke vergoeding niet ethisch en niet uitvoerbaar is.

Stand van de wetenschap en praktijk

Het Besluit zorgverzekering (Bzv) regelt de meeste vormen van zorg door in de artikelen 2.4 en volgende te spreken over "zorg zoals.....plegen te bieden" en door in artikel 2.1 lid 2 te bepalen dat inhoud en omvang van de zorg mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk. Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk volgt ZIN de principes van Evidence Based Medicine (EBM) zoals vastgelegd in het rapport 'beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (CVZ 2007, rapportnummer 254). Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, namelijk wetenschap *en* praktijk, en die samen één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormen, combineert. Naast (internationale) literatuur wordt er dus ook rekening gehouden met gepubliceerde expert opinie. Kort gezegd gaat het er dus om welke zorg de betrokken beroepsgroep tot het aanvaarde arsenaal van medische onderzoeks- en behandelingsmogelijkheden rekent. Daarbij zijn zowel de stand van de medische wetenschap als de mate van acceptatie in de medische praktijk belangrijke graadmeters.



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

In het artikel van prof. mr. G.J.R. de Groot over de stand van de wetenschap en praktijk¹ worden drie categorieën bronnen genoemd aan de hand waarvan wordt bepaald wat de stand van de wetenschap en praktijk inhoudt: medisch-wetenschappelijk onderzoek, standaarden en richtlijnen en medisch-professionele expertise. De standaarden en richtlijnen vormen in zekere zin een tussencategorie. Standaarden en richtlijnen kunnen gebaseerd zijn op de resultaten van medisch-wetenschappelijk onderzoek (*evidence based methode*), maar kunnen ook berusten op gemeenschappelijke, maar niet wetenschappelijk getoetste inzichten van beroepsbeoefenaren (*consensusgerichte methode*), of een combinatie van beide. In de derde categorie, de medisch-professionele expertise, is sprake van wetenschappelijke evidence noch van gedocumenteerde consensus, maar gaat het om opvattingen van – bij voorkeur gezaghebbende – medisch deskundigen over de wenselijke keuze van onderzoek en behandeling. De diverse bronnen kunnen niet los van elkaar worden gezien: “*The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research.*”²

In dit licht bezien vinden wij het onbegrijpelijk dat zorg die in de zeer recent gepubliceerde landelijke, multidisciplinaire, *evidence-based* IKNL richtlijn colorectaal carcinoom (versie 3.0, april 2014) wordt **aanbevolen**, door ZIN wordt gekwalificeerd als niet conform de stand van de wetenschap en praktijk.

In het onderdeel over lokale therapie bij niet-resectabele metastasen doet de IKNL richtlijn de volgende aanbeveling:

Yttrium-90-radio-embolisatie

Radio-embolisatie kan worden overwogen als salvage therapie bij patiënten met metastasen beperkt tot de lever. In een vroegere fase is de waarde ten opzichte van palliatieve systemische therapie onvoldoende bekend. De behandeling dient uitgevoerd te worden in centra met expertise en bij voorkeur in studieverband.

Ofwel de richtlijn beveelt yttrium-90 radioembolisatie aan als salvage therapie maar niet in een vroegere fase van de behandeling (eerste/tweede lijns) omdat de waarde t.o.v. palliatieve systemische therapie nog onvoldoende bekend is. Voor salvage therapie is de waarde *wel* voldoende vastgesteld voor een aanbeveling in deze evidence-based richtlijn die onderschreven wordt door alle relevante beroepsverenigingen. Volgens de richtlijn dient yttrium-90 radioembolisatie bij voorkeur te worden aangeboden in studieverband. Dit is een duidelijk andere kwalificatie dan de kwalificatie ‘dient *alleen* te worden aangeboden in studieverband’ zoals bijv. voor TACE en geïsoleerde leverperfusie het geval is.

Op dit moment wordt yttrium-90 radioembolisatie voor salvage mCRC patiënten alleen in het UMC Utrecht aangeboden. De patiënten gaan veelal in een lopende studie of de behandeling wordt gefinancierd uit een daarvoor bestemd ‘speciaal potje’. Circa 80% van de salvage mCRC patiënten die op deze manier in het UMC Utrecht behandeld worden, zijn doorverwezen uit ziekenhuizen vanuit heel Nederland. De patiënten die niet in Utrecht terecht kunnen gaan veelal naar België of Duitsland om daar behandeld te worden met yttrium-90 radioembolisatie en krijgen dit veelal volledig vergoed van hun zorgverzekeraar. In België en Duitsland wordt behandeling met yttrium-90 voor deze groep patiënten overigens ook volledig vergoed.

Hieruit blijkt dat de medische behoefte groot is en dat de meerwaarde van yttrium-90 radioembolisatie voor deze groep patiënten die alle behandelopties al hebben doorlopen voor de medische professie voldoende

¹ Groot GRJ de. De stand van de wetenschap en praktijk. Tijdschr Gezondheidsrecht 2006; 30(5): 326-50.

² Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. Editorial, *BMJ* 1996; p. 71-72, <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/312/7023/71>.



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

vaststaat. Voor deze patienten kan met behulp van deze niet-invasieve en veilige behandeling nog aanzienlijke levensverlenging worden bereikt zonder dat dit ten koste gaat van de kwaliteit van leven.

Vergelijkend onderzoek niet ethisch en niet haalbaar

Dit brengt ons op het punt van uw suggestie voor voorwaardelijke toelating en uw vaststelling dat vergelijkend, bij voorkeur gerandomiseerd onderzoek versus BSC, als voorwaarde hiervoor haalbaar is.

Ten eerste is dit in strijd met uw beoordeling uit 2011 (College voor Zorgverzekeringen: Rapport Innovatieve DBC beoordeling van radioembolisatie bij levermaligniteiten, 29 september 2011) waarin gesteld wordt dat het voor de beoordeling in salvage setting gaat het om de vergelijking met alleen palliatieve zorg (BSC) en dat randomisatie of direct vergelijkend onderzoek daarmee in de salvage setting niet mogelijk lijkt. Wel is het mogelijk om resultaten te vergelijken met data verkregen uit 'gematchte' (historische) cohorten. Hiermee is het hoogst haalbare 'level of evidence' van niveau B. Op basis hiervan heeft ZIN aan yttrium-90 radioembolisatie voor de indicatie hepatocellulair carcinoom (HCC) het predicaat 'conform de stand van de wetenschap en praktijk' verleend zonder dat er een gerandomiseerde studie beschikbaar was.

Voor salvage mCRC patiënten is een gerandomiseerde studie versus BSC geen optie. Patiënten die met hun rug tegen de muur staan zullen niet willen meewerken aan een gerandomiseerde studie met de kans op alleen BSC terwijl er een effectieve behandeling voorhanden is die bovendien in de landelijke richtlijn is opgenomen. Een dergelijke studie is om deze reden dan ook niet ethisch. Ook onderzoekers zullen niet gemotiveerd zijn om aan een dergelijke studie mee te werken. Bovendien is reeds een gerandomiseerde studie verricht en gepubliceerd waarin uit ethische overwegingen een design moest worden gehanteerd waarbij patiënten in de controlegroep bij progressie alsnog behandeld werden met yttrium-90 radioembolisatie (Hendlisz et al. 2010³). Door dit cross-over design kon uiteindelijk net geen statistisch significant verschil in overleving worden aangetoond. Wel werd er een trend in het voordeel van de yttrium-arm waargenomen: 10,0 versus 7,3 maanden, HR 0,92, p=0,80. Bovendien werd een statistisch significante verbetering van de mediane tijd tot progressie in de lever (TTLP) en de tijd tot progressie (TTP) vergeleken met de controlegroep aangetoond. Een nieuw gerandomiseerd onderzoek is derhalve niet zinvol, niet ethisch en niet haalbaar.

Wel zijn wij voornemens om met een op te richten landelijk dekkend consortium van ziekenhuizen (netwerk radioembolisatie) een patiëntenregistratie op te zetten waarin alle patiënten die behandeld worden met radioembolisatie zullen worden geregistreerd en opgevolgd. De eerste gesprekken hierover hebben reeds plaatsgevonden.

Conclusie

Yttrium-90 radioembolisatie wordt in de landelijke, multidisciplinaire, *evidence-based* IKNL richtlijn colorectaal carcinoom van april 2014 aanbevolen als salvage therapie bij patiënten met colorectale metastasen beperkt tot de lever. Hiermee is het zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden en voldoet het voor deze groep patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk. Wij verzoeken u derhalve met klem om deze zorgvuldig tot stand gekomen richtlijn te respecteren en yttrium-90 radioembolisatie voor deze indicatie toe te laten tot het verzekerde pakket.

³ Hendlisz A et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3687-94.



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Hoogachtend, namens de Werkgroep Radioembolisatie Interventies,

Prof. Dr. Maurice A.A.J. van den Bosch

Interventie radioloog
Afdeling Radiologie | kamer E.01.132
Universitair medisch Centrum Utrecht
Postbus 85500 | 3508GA UTRECHT
T: +31(0)88-7556687
E: mbosch@umcutrecht.nl

Dr. Marnix G.E.H. Lam

Nucleair Geneeskundige/Radioloog
Divisie Beeld
Universitair medisch Centrum Utrecht
Postbus 85500 | 3508GA UTRECHT
T +31 (0)88 75 59271
E : m.lam@umcutrecht.nl



Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Churchillaan 11 (4e etage)
T (030) 291 60 90
secretariaat@levenmetkanker-beweging.nl
www.levenmetkanker-beweging.nl

Zorginstituut Nederland
Mevr Dr. J.S. Frankema-Mourer
Postbus 320
1110AH Diemen

Datum : 5 augustus 2014
Kenmerk : 2014-027-PE-923
Betreft : Yttrium-90 radio-embolisatie bij colorectale levermetastasen

Geachte mevrouw Frankema,

De patiëntenbeweging Levenmetkanker (voorheen NFK) en Darmkanker Nederland maken graag gebruik van de mogelijkheid om te reageren op het concept rapport "Achtergrondrapportage beoordeling stand van wetenschap en praktijk: Yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen".

Levenmetkanker en Darmkanker Nederland zijn van mening dat deze zorg opgenomen moet worden in het basispakket en wel om de volgende redenen.

1. Radioembolisatie leidt tot een extra levensverlenging van 5 maanden boven standard of care met uitstekende kwaliteit van leven. Vooral dat laatste is voor patiënten met gemetastaseerde ziekte van belang.
2. Opname in het pakket onder het regime van voorwaardelijke financiering leidt op zijn minst tot een vertraging tot 1.1.2016, als de therapie al geselecteerd wordt voor dit traject.
3. Nederland moet gidsland zijn in plaats van de voorzichtige volger. Innovatieve behandelingen moeten daarom eerder toegankelijk worden voor iedereen.

Effectief met behoud van kwaliteit van leven

De behandeling is bedoeld voor patiënten met alleen levermetastasen voor wie geen andere behandeling meer mogelijk is. Uit de onderzoeksresultaten tot nu toe lijkt de therapie behoorlijk effectief met een gemiddelde levensverlenging van 5 maanden. Er zijn ook patiënten die meerder jaren overlevingswinst boeken. De behandeling is niet belastend voor de patiënt. Patiënten kunnen tijdens en na de behandeling zelfs gewoon aan het werk blijven. Hierdoor blijven de maatschappelijke kosten laag en zijn er minder aanvullende zorgkosten nodig. Bovendien is deze behandeling in vergelijking met sommige dure geneesmiddelen relatief goedkoop en is hij bovendien kosteneffectief (€ 20000 voor 5 maanden levensverlenging).

Voorwaardelijke financiering duurt te lang

Volgens ZINL is er meer onderzoek nodig om de definitieve waarde vast te stellen. ZINL stelt voor om dat door voorwaardelijke financiering te doen. De behandelkosten worden dan vergoed uit het basispakket, het onderzoek zou, in afwezigheid van een verantwoordelijk farmaceutisch bedrijf, door ZONMW gefinancierd kunnen worden. ZINL vraagt een RCT uit te voeren.

KvK Utrecht 40537545
IBAN NL86INGB0007070548
BIC INGBNL2A

Binnen het raamwerk van voorwaardelijke financiering zou opname in het pakket op zijn vroegst pas per 1.1.2016 zijn beslag kunnen krijgen, ervan uitgaande dat een onderzoeksgroep een aanvraag indient, deze voor voorwaardelijke financiering gehonoreerd wordt en er een ZONMW subsidie wordt toegekend om het onderzoek te financieren. ZINL wil bovendien een RCT waardoor slechts de 50% van de patiënten de nieuwe behandeling zal krijgen. Wanneer de behandeling tot de verzekerde zorg behoort is het uitvoeren van een RCT onmogelijk. Voor patiënten is zowel het idee van een RCT als de vertraging tot 1.1.2016 onacceptabel. Wel zouden patiëntengegevens in een register verzameld kunnen worden.

Nederland innovatieland

De oncologische zorg in Nederland staat op een hoog niveau. Levenmetkanker en Darmkanker Nederland vinden dat er ruimte moet zijn voor innovatie. Op dat gebied is Nederland te vaak een volger in plaats van de leider. ZINL moet innovatie stimuleren, zeker wanneer de nieuwe therapie kwaliteit van leven verhoogd tegen redelijke kosten.

Conclusie

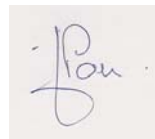
Op grond van bovenstaande argumentatie vinden zowel Levenmetkanker en Darmkanker Nederland dat radioembolisatie als salvage therapie opgenomen moet worden in het basispakket.

Wij zijn gaarne bereid ons standpunt mondeling te komen toelichten.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M.P.J. Evers'.

Dr. M.P.J. Evers,
beleidsmedewerker Levenmetkanker

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'J.C.M. Pon'.

Mw. J.C.M. Pon,
voorzitter Darmkanker Nederland

Bijlage: Het ervaringsverhaal van een lid/donateur van Darmkanker Nederland.



Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Churchillaan 11 (4e etage)
T (030) 291 60 90
secretariaat@levenmetkanker-beweging.nl
www.levenmetkanker-beweging.nl

Mijn ervaring met Yttrium.

Gerda Schapers 24-10-1948

Beroep: (ZZP'er) docent, managementtrainer, publicist, bricoleur. Moeder van twee volwassen kinderen

Juli 2010 :Diagnose dikkedarmkanker met 28 uitzaaiingen in de lever. Prognose: Mediaan 2 jaar

Behandeling Oxiliplatin / Xeloda 6 kuren. Daarna stabiele ziekte

Juli 2011 :darmoperatie, tumor verwijderd, daarna stabiele ziekte tot

December 2011: Toename en groei uitzaaiingen

Januari 2012: aanvraag Yttrium behandeling UMCU juli 2012: geweigerd. Motivatie : u bent niet ziek genoeg.

Februari – juni 2012: TACE behandeling Frankfurt Prof.dr. Thomas Vogl. Na vier behandelingen (20.000 euro voor eigen kosten) nog 13 uitzaaiingen zichtbaar. Kwaliteit van leven uitstekend. Bijwerkingen : geen. Spaarpot leeg. Terug naar Nederlandse zorg.

April 2012:Aanvraag TACE of RFA VUmc: geweigerd. Motivatie: te veel uitzaaiingen. Wel optie voor open RFA procedure (werd bekend september, tijdrovende procedures.)

Juli 2012 : aanvraag Yttrium behandeling UMCU juli 2012: geweigerd. Motivatie : u bent niet ziek genoeg.

Oktober 2012: aanvraag Yttrium Antoni van Leeuwenhoek. Toegelaten. Slependede procedures.

Februari 2013: radioembolisatie door Drs. W.Prevoe en dr. J.de Vries . Projectleider Prof.dr. Maurice van den Bosch (UMCU) Resultaat: bij controle in april nog 6 uitzaaiingen zichtbaar. Daarna driemaandelijke controle in mijn eigen ziekenhuis

April 2013: galblaas verwijderd (sleutelgatoperatie)

Juli 2014 : Lever nog steeds stabiel. Radioloog veronderstelt dat de nog zichtbare plekje zeer waarschijnlijk geen levende kankercellen meer bevatten maar littekens zijn van de TACE behandeling.

Mijn motivatie om te kiezen voor SIRT

Tijdens mijn chemokuren waren de bijverschijnselen dusdanig dat ik niet in staat was mijn werk uit te voeren. Oorzaak: moeheid, zware neuropathie aan handen en voeten , perioden van korte blindheid na de behandelingen, chemobrein. Het idee dat ik niet meer zou kunnen werken (en de chemo vermoed ik) leidde tot depressieve gevoelens. Gesprekken met een psycholoog bij het Helen Downing Instituut.

In die tijd ontdekte ik dat kwaliteit van leven voor mij belangrijker is dan kwantiteit. Mijn werk is een stuk van mijn identiteit en heeft mij altijd zeer gelukkig gemaakt. En nog. Ik heb het mooiste werk van de wereld: mensen begeleiden in hun ontwikkeling. Mijn keuze was dus na de darmoperatie om niet opnieuw te starten met chemotherapie maar te zoeken naar een behandeling die zorgde voor de meeste kwaliteit van leven. Zodat ik kon blijven werken. Dit alles in overleg met mijn oncoloog drs. C.B. Hunting , Antoniusziekenhuis Leidsche Rijn Utrecht.

KvK Utrecht 40537545
IBAN NL86INGB0007070548
BIC INGBNL2A



Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Churchillaan 11 (4e etage)
T (030) 291 60 90
secretariaat@levenmetkanker-beweging.nl
www.levenmetkanker-beweging.nl

De keuze voor Yttrium leek mij (en mijn oncoloog) de beste keuze. Mijn arts heeft zijn uiterste best gedaan mij het UMC binnen te krijgen: stond achter mijn keuze. Uiteindelijk werd de behandeling mogelijk in het AVL door extra inspanning van Prof. Maurice van den Bosch , interventieradioloog UMCU. Al met al kostte het mij 7 maanden om deze behandeling te krijgen.

Behandeling zelf

De behandeling was pijnloos, anderhalf uur, geen volledige narcose, verblijf ziekenhuis 1 nacht. Geen bijverschijnselen. Twee dagen later was ik weer aan het werk en dat ben ik nog steeds. Mijn kwaliteit van leven is uitstekend te noemen. Als ik niet zou weten dat ik kanker had zou ik zeggen: ik ben gezond. Nu zeg ik : “ Ik voel me gezond”.

De prognose blijft dat er in de lever nog het een en ander aan kankercellen kan zitten, volgens mijn oncoloog ben en blijf ik kankerpatiënt. Mocht de ziekte de kop weer opsteken dan kies ik opnieuw radioembolisatie. Na ruim een jaar mag dat heb ik me laten vertellen.

Terugkijkend op mijn keuzes prijs ik mezelf gelukkig dat ik voor radioembolisatie heb gekozen. Ik ben slechts 6 maanden “ ziek” geweest, alleen tijdens de chemokuren. Ik kost de “ gemeenschap” nu ook geen geld, want ik ben gedurende de vier jaar van mijn ziekte 3.5 jaar gewoon aan het werk geweest. Daarnaast vrijwilligerswerk gedaan voor de SPKS. Op deze manier kan kanker een soort chronische ziekte worden en is er goed mee te leven. Ik hoop op deze manier nog een poosje mee te gaan. Mijn oncoloog voorspelde dat ik een ‘survivor’ zal zijn: d.w.z. ik overleef in ieder geval 5 jaar. Daar ga ik voor.

Ik gun dit veel andere kankerpatiënten, dus ik verzoek u de behandeling te laten opnemen in het verzekeringspakket. Zeker voor veel oudere patiënten (en darmkanker komt voornamelijk voor bij oudere patiënten) telt de kwaliteit van leven zwaarder als kwantiteit. Tot de behandeling worden nu voornamelijk patiënten toegelaten die “ uitbehandeld” zijn. Dat vind ik jammer.

Mijn persoonlijke ervaring laat zien dat de behandeling kan leiden tot verlenging van het leven met behoud van kwaliteit. En dat gun ik iedere kankerpatiënt met levermetastasen.

KvK Utrecht 40537545
IBAN NL86INGB0007070548
BIC INGBNL2A



College van Zorgverzekeringen, CVZ
Eekholt 4
1112 XH Diemen
T.a.v. Mevrouw J. Frankema-Mourer

1 augustus 2014

Geachte Mevrouw Frankema,

Betreft: Besluit CVZ inzake Radio Embolisatie (RE) bij niet-resectabele colorectale levermetastasen m.b.v. Yttrium

Inspire2Live (I2L), de enige onafhankelijke Patient Advocacy organisatie in Nederland, tekent bezwaar aan tegen uw beslissing van 17 juli jl. om de genoemde behandeling niet op te nemen in het basis zorgpakket en voortsnog uit te gaan van voorwaardelijke toelating.

Het kenmerk van de beslissing is dat RE niet voldoet aan 'De huidige stand van wetenschap en praktijk'. Dit is niet waar, omdat:

- ZINL geen patiënten heeft geraadpleegd. Zij hadden u over de praktijk kunnen vertellen.
- ZINL de kwaliteit van leven (QoL) van de darmkankerpatiënt met levermetastases niet zwaar genoeg laat meewegen in het besluit.
- Het bewijs, zowel nationaal als internationaal, voldoende is en wordt gesteund vanuit de beroepsverenigingen.
- ZINL geen verzekeraars om advies heeft gevraagd.
- ZINL in gaat tegen de consensus in de richtlijn Colorectaal Carcinoom van het IKNL, waarin RE geadviseerd wordt in salvage setting.
- In de meeste Europese landen de behandeling wordt vergoed.

I2L is het niet eens met de beslissing RE uit te sluiten van het verzekeringspakket, omdat RE een positieve invloed heeft op de kwaliteit van leven van darmkankerpatiënten met levermetastases.

Kwaliteit van leven wordt gedefinieerd als *'Het functioneren van personen op fysiek, psychisch en sociaal gebied zoals zij dat zelf ervaren'*. De darmkankerpatiënten met levermetastases weten dat zij niet meer genezen. Zij behoren over het algemeen tot de ouderen (>60). Van deze groep kiezen veel patiënten voor verlengen van leven met behoud van kwaliteit. En stoppen bijvoorbeeld met chemotherapie of bestralingen die veel bijverschijnselen opleveren. Kwaliteit boven kwantiteit. Onlangs werd deze visie nog duidelijk gemaakt door huisarts Hans van den Bosch in Medisch Contact in een "open brief aan mijn oncoloog", waarop duizenden positieve reacties volgden van zowel patiënten als artsen. Behandelingen met chemotherapie leveren over het algemeen, door de toxiciteit, veel bijverschijnselen op, waardoor patiënten afhankelijk worden van hulp van anderen om op fysisch vlak een gelijkwaardig levenspeil te behouden als voor hun ziekte. Voor veel patiënten heeft zo'n vergaande afhankelijkheid van anderen ook gevolgen op psycho-emotioneel vlak. Het idee niet meer zelfstandig te kunnen functioneren of niet meer aan het werk te kunnen, tast iemands eigenwaarde aan. Wij zijn van mening dat deze patiënten moeten kunnen kiezen voor RE. Het is een lokale, minimaal invasieve behandeling, met lage toxiciteit, een korte ziekenhuisopname (1 à 2 dagen) en weinig bijwerkingen. Dit is aangetoond.

never ever quit!



Ten slotte wijzen wij u nog op de 'European Cancer Patients Bill of Rights'. Op Wereld Kankerdag is deze, mede door I2L, door de European Cancer Concord aangeboden aan het Europees Parlement en aan Commissaris Tonio Borg. Hierin staat onder andere:

- Artikel 1: Het recht van iedere Europese burger om de meest juiste informatie te ontvangen en proactief betrokken te zijn bij zijn/haar zorg.
- Artikel 2: Het recht van iedere Europese burger om optimaal en bijtijds toegang te krijgen tot de juiste gespecialiseerde zorg, ondersteund door onderzoek en innovatie.
- Artikel 3: Het recht van iedere Europese burger om zorg te ontvangen in gezondheidssystemen met uitzicht op verbeterde uitkomsten, revalidatie, de best mogelijke levenskwaliteit en betaalbare gezondheidszorg.

U vindt meer over deze Bill of Rights op bijgaande pagina: <http://sto-online.org/ecp-bill-of-rights>

Ten slotte verzoekt I2L u uw beslissing niet uit te voeren totdat er een gesprek met ons heeft plaatsgevonden in aanwezigheid van Professor Van den Bosch. De trekker van dit initiatief en bij u bekend. Het is essentieel dat patiënten in uw besluit gekend zijn en er hun goedkeuring aan geven. Dat is tot op heden niet gebeurd.

Met vriendelijke groet,

Namens I2L; Gerda Schapers en Peter Kapitein

never ever quit!

Zorginstituut Nederland
T.a.v. dr. J.S. Frankema-Mourer
Internist-nefroloog n.p., adviseur gespecialiseerde zorg
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Utrecht, 16 maart 2015

Betreft: yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen.

Geachte mevrouw Frankema en leden van de WAR Commissie Cure,

In vervolg op de constructieve bijeenkomst over yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen op 22 januari jl., willen de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) en haar subvereniging het Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie (NGIR), de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) en haar subvereniging de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO) en de Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL), het Zorginstituut middels dit schrijven faciliteren bij haar interne overwegingen en bij de discussie in de WAR Commissie Cure op 13 april as. Hierbij hopen wij u van argumentatie te voorzien om de onderhavige therapie het predicaat 'stand van de wetenschap en praktijk' te kunnen geven.

In deze brief zetten wij uiteen waarom yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen als stand van de wetenschap en praktijk beschouwd dient te worden en welke maatregelen al geïmplementeerd zijn c.q. nog genomen kunnen worden om gepast gebruik te waarborgen. Wij verzoeken u om onze punten met de WAR Commissie Cure te delen.

1. Stand van de wetenschap en praktijk

Yttrium-90 radioembolisatie wordt zowel in de evidence-based IKNL multidisciplinaire richtlijn colorectaal carcinoom (april 2014) als in de evidence-based Europese richtlijn van de European Society for Medical Oncology (ESMO, september 2014), aanbevolen voor patiënten met metastasen beperkt tot de lever na falen van chemotherapie. De experts die deze gezaghebbende richtlijnen hebben opgesteld, achten het bestaande wetenschappelijk bewijs derhalve voldoende voor een positieve aanbeveling in de richtlijn.

In uw rapport 'beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015)' geeft u aan met uw adviezen in principe te willen aansluiten bij evidence-based behandelrichtlijnen. Verder stelt u dat harde evidence zoals uit RCT's niet per definitie vereist is; ook evidence uit andersoortige studies, zoals observationeel onderzoek, kan tot een positieve waardering en tot de kwalificatie 'evidence-based' leiden.

In het onderhavige geval geeft het totale palet aan studies - te weten een RCT waarin een statistisch significant verschil op tijd tot progressie werd aangetoond en het verschil in overleving net niet significant was omdat uit ethische overwegingen cross-over was toegestaan (Hendlisz *et al.* 2010) en twee grote cohort studies met een groot verschil van circa 5 maanden op het primaire eindpunt algehele overleving (Seidensticker *et al.* 2012 en Bester *et al.* 2012) - een grote mate van vertrouwen dat het effect op algehele overleving daadwerkelijk aanwezig is. Het feit dat deze studies door de fabrikant werden

gesponsord doet hier niets aan af. Ter vergelijking: voor ieder geneesmiddel geldt dat de belangrijke (registratie) studies per definitie zijn gesponsord door de fabrikant.

Bovendien is behandeling met yttrium-90 radioembolisatie ten opzichte van systemische chemotherapie zeer patiëntvriendelijk en relatief goedkoop. Voor 'uitbehandelde' patiënten kan met behulp van deze niet-invasieve en veilige behandeling nog aanzienlijke levensverlenging worden bereikt zonder dat dit ten koste gaat van de kwaliteit van leven.

Het genoemde wetenschappelijk bewijs in combinatie met de aanbeveling in de IKNL richtlijn en de ESMO richtlijn heeft tot gevolg dat patiënten vanuit ziekenhuizen door het hele land na bespreking in het multidisciplinaire overleg (MDO) van het betreffende ziekenhuis conform de richtlijn worden doorverwezen voor yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen naar enkele geselecteerde ziekenhuizen die de behandeling reeds uitvoeren bij deze patiëntencategorie, te weten het UMC Utrecht, het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam, en het St. Elisabeth ziekenhuis in Tilburg in samenwerking met het Instituut Verbeeten in Tilburg. Het betreft reeds zo'n 40 doorverwijzende ziekenhuizen. Hieruit volgt dat de behandeling onderdeel is van de dagelijkse klinische praktijk en dat onder alle betrokken beroepsgroepen, waaronder ook de medisch oncologen (die immers deel uit maken van de MDO's), een brede consensus heerst over de effectiviteit van de interventie.

2. Verder onderzoek in de salvage setting is niet haalbaar en niet ethisch

Zoals blijkt uit voorgaande is yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen wereldwijd, en in Nederland, een geaccepteerde therapie.

Verder vergelijkend onderzoek in salvage setting is om de volgende redenen dan ook volstrekt niet haalbaar en niet ethisch:

- Patiënten die zijn uitbehandeld en derhalve met hun rug tegen de muur staan, zullen niet willen meewerken aan een gerandomiseerde studie met de kans op alleen Best Supportive Care (BSC) terwijl er een effectieve behandeling voorhanden is die in de landelijke richtlijn is opgenomen en in de ons omringende landen wordt toegepast en vergoed.
- Verwijzende ziekenhuizen en onderzoekers zullen om dezelfde reden niet gemotiveerd zijn om aan de studie deel te nemen.
- De Medisch Ethische Commissies zullen een dergelijk onderzoeksdesign om ethische redenen niet goedkeuren.
- Vanwege de huidige stand van de wetenschap en praktijk in salvage setting richt het wetenschappelijk onderzoek zich momenteel op behandeling in een vroegere setting, in combinatie met eerstelijns chemotherapie.

3. Maatregelen ter bevordering van gepast gebruik

Het is momenteel al gangbare praktijk dat patiënten vanuit ziekenhuizen door het hele land na bespreking in het MDO van het betreffende ziekenhuis en naar aanleiding van de aanbeveling in de IKNL richtlijn en de ESMO richtlijn worden doorverwezen naar de genoemde ziekenhuizen voor yttrium-90 radioembolisatie. In deze ziekenhuizen wordt iedere patiënt wederom in het MDO besproken waarna de definitieve indicatie voor yttrium-90 radioembolisatie gesteld wordt.

Hiervoor worden de volgende criteria gehanteerd:

- De primaire tumor is behandeld.
- Levermetastasen zijn aantoonbaar niet-resectabel, waarbij beoordeling door een expert oncologisch chirurg moet hebben plaatsgevonden.

- De metastasen zijn beperkt tot de lever.
- De tumorbelasting in de lever is niet excessief, dat wil zeggen niet meer dan 70%.
- Adequate lever- en nierfunctie.
- ECOG performance status variërend 0-2.

Absolute contra-indicaties voor yttrium-90 radioembolisatie zijn:

- Verminderde leverfunctie (alanine aminotransferase, aspartaat aminotransferase of alkaline fosfatase > 5x de bovenlimiet van de normaalwaarde of serum bilirubine > 1,5 x de bovenlimiet van de normaalwaarde).
- Meer dan 30 Gy geabsorbeerde dosis op de longen.
- Shunting naar andere extrahepatische organen (maag, duodenum, pancreas).

De gegevens van alle patiënten die yttrium-90 radioembolisatie ondergaan in het UMC Utrecht worden reeds vastgelegd. Vooruitlopend op vergoeding van de behandeling bij salvage patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen zijn er initiatieven ontplooid om de behandeling alleen aan te bieden in een samenwerkend consortium van maximaal 10 expertise ziekenhuizen. Hierbij is de bedoeling dat deze ziekenhuizen allemaal werken met de genoemde indicatiestelling en bovendien alle patiëntengegevens vastleggen in een patiëntenregistratie. Hierbij kan mogelijk worden aangesloten bij een Europese patiëntenregistratie opgezet door de Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) die zeer recent (januari 2015) van start is gegaan.

Op deze manier willen de beroepsgroepen zich committeren aan gepast gebruik van yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen.

Conclusie

Yttrium-90 radioembolisatie als salvage therapie bij patiënten met colorectale metastasen beperkt tot de lever is stand van de wetenschap en praktijk en zou voor vergoeding uit het basispakket in aanmerking moeten komen. Verder vergelijkend onderzoek in salvage setting is niet haalbaar en niet ethisch. Dit standpunt wordt breed gedragen door de betrokken oncologische beroepsgroepen en door de patiëntenorganisatie(s) en tevens ondersteund door aanbevelingen in de Nederlandse multidisciplinaire IKNL richtlijn die mede wordt onderschreven door de NVMO, de Europese ESMO richtlijn van de medisch oncologen en het feit dat medisch oncologen vanuit het hele land (reeds zo'n 40 ziekenhuizen) patiënten doorverwijzen naar geselecteerde ziekenhuizen voor yttrium-90 radioembolisatie.

De betrokken beroepsgroepen committeren zich aan maatregelen om gepast gebruik te bevorderen.

Hoogachtend,

Namens de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) en het Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie (NGIR)



Prof. Dr. O.M. van Delden,
Interventie-radioloog AMC Amsterdam

Namens de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

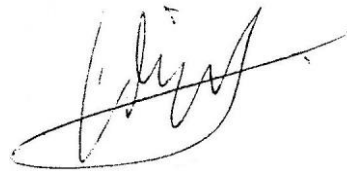


Dr. Marnix G.E.H. Lam,
Nucleair geneeskundige UMC Utrecht

Namens de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) en de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO)



Drs. M. Hogervorst,
Bestuurslid NVvH



Prof. Dr. C.H.C. Dejong,
Oncologisch chirurg, Maastricht UMC

Namens de Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)



Dr. K.M.A.J. Tytgat,
MDL-arts AMC Amsterdam



Dr. M.E. van Leerdam,
MDL-arts AvL Amsterdam

Kopie aan:

Prof. Dr. J.H.W. de Wilt, voorzitter NVCO.

Levenmetkanker, t.a.v. dr. Pauline Evers, beleidsmedewerker.

SPKS, Gerda Schapers.

Zorginstituut Nederland, t.a.v. mevr. M Wets, manager gespecialiseerde zorg.

Zorginstituut Nederland t.a.v. dhr. drs. A.H.J. Moerkamp, voorzitter Raad van Bestuur.

Zorginstituut Nederland, Adviescommissie Pakket, t.a.v. mevr. J. Zwaap.

Van: Ilse van Woudenberg
Verzonden: dinsdag 23 september 2014 13:20
Aan: Frankema, J.
CC:
Onderwerp: Belangrijke nieuwe informatie yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen
Urgentie: Hoog
Bijlagen: Brief Zorginstituut_werkgroep Radioembolisatie UMC Utrecht_24jul2014.pdf; ESMO guideline metastatic colorectal cancer 2014.pdf

Geachte mevrouw Frankema,

In vervolg op de brief van de Werkgroep Radioembolisatie Interventies Utrecht dd. 24 juli 2014 (nogmaals bijgevoegd), informeer ik u hierbij namens Prof. dr. Maurice A.A.J. van den Bosch over de recent gepubliceerde nieuwe richtlijn 'metastatic colorectal cancer' van de ESMO (European Society for Medical Oncology). Deze gezaghebbende en evidence-based Europese richtlijn beveelt het gebruik van radioembolisatie met yttrium-90 harsmicrosferen aan voor patiënten met metastasen beperkt tot de lever na falen van chemotherapie.

Deze aanbeveling is gebaseerd op de RCT gepubliceerd door Hendlisz et al. 2010. De letterlijke tekst op pagina iii6 luidt: " In patients with liver-limited metastases failing the available chemotherapeutic options, radioembolisation with yttrium-90 resin microspheres can also prolong the time to tumour progression [IV, B]. " Het bewijs niveau wordt in de publicatie overigens ten onrechte gekwalificeerd als IV. Dit moet II zijn. Inmiddels is een verzoek ingediend om dit te corrigeren.

Radioembolisatie met yttrium-90 wordt nu dus aanbevolen voor salvage patiënten met colorectale levermetastasen beperkt tot de lever in twee gezaghebbenden en recent gepubliceerde evidence-based behandelrichtlijnen, te weten de Nederlandse multidisciplinaire IKNL richtlijn colorectaal carcinoom (versie 3.0, april 2014) en de ESMO richtlijn 'metastatic colorectal cancer' (september 2014). Hiermee is het zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden en voldoet het voor deze groep patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk. Wij verzoeken u derhalve nogmaals met klem om deze evidence-based richtlijnen te respecteren en yttrium-90 radioembolisatie voor deze beperkte groep patiënten toe te laten tot het verzekerde pakket.

Wij zouden het waarderen als u een bevestiging van ontvangst zou kunnen sturen en ons tevens kunt laten weten wat de status is van de te plannen meeting met de verschillende veldpartijen. Bij voorbaat dank hiervoor.

Met vriendelijke groet, namens Prof. dr. Maurice A.A.J. van den Bosch,

**Ilse van Woudenberg,
Market Access Director, Partner**

PRONK & VAN WOUDEBERG Health Care Consultancy

Van: Ilse van Woudenberg
Verzonden: woensdag 8 oktober 2014 9:31
Aan: Frankema, J.
CC:
Onderwerp: RE: Belangrijke nieuwe informatie yttrium-90 radioembolisatie bij colorectale levermetastasen
Bijlagen: Belgie KCE_218_Colon_cancer 2014.pdf

Geachte mevrouw Frankema,

Graag informeer u namens Prof. dr. Maurice A.A.J. van den Bosch over de recent gepubliceerde richtlijn coloncarcinoom van het Belgische Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). In deze richtlijn wordt radioembolisatie met yttrium-90 als enige loco-regionale techniek aanbevolen bij patiënten met niet-resectabele levermetastasen die refractair zijn voor systemische chemotherapie (hoofdstuk 3.8, pagina 61-67). In bijlage treft u de betreffende richtlijn aan.

Met vriendelijke groet,

Ilse van Woudenberg,
Market Access Director, Partner

PRONK & VAN WOUDEBERG Health Care Consultancy

Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

E. Van Cutsem¹, A. Cervantes², B. Nordlinger³ & D. Arnold⁴, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Digestive Oncology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ²Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain; ³Department of General Surgery and Surgical Oncology, Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁴Klinik für Tumorbologie, Freiburg, Germany

incidence

In 2012, there were 447 000 new cases of colorectal cancer (CRC) in Europe. CRC is the second most frequent cancer and represents 13.2% and 12.7% of all cancer cases in men and women, respectively. CRC was responsible for 215 000 deaths in Europe in 2012. This represents 11.6% and 13.0% of all cancer deaths in men and women, respectively [1]. Approximately 25% of patients present with metastases at initial diagnosis and almost 50% of patients with CRC will develop metastases, contributing to the high mortality rates reported for CRC. The CRC-related 5-year survival rate approaches 60%.

diagnosis

Clinical or biochemical suspicion of metastatic disease should always be confirmed by adequate radiological imaging [usually a computed tomography (CT) scan or, alternatively, magnetic resonance imaging (MRI) or ultrasonography]. A fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) scan can be useful in determining the malignant characteristics of tumoural lesions, especially when combined with a CT scan or in the case of elevated tumour markers [carcinoembryonic antigen (CEA)] without indications of the location of relapse on CT scan in the surveillance of CRC. An FDG-PET scan is also especially useful to characterise the extent of metastatic disease and to look for extrahepatic metastases (or extrapulmonary metastases) when the metastases are potentially resectable.

Histology of the primary tumour or metastases is always necessary before chemotherapy is started. For metachronous metastases, histopathological or cytological confirmation of metastases should be obtained, if the clinical or radiological presentation is atypical or very late (e.g. later than 3 years) after the initial diagnosis of the primary tumour. Resectable metastases do not need histological or cytological confirmation before resection.

*Correspondence to: ESMO Guidelines Working Group, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland.
Email: clinicalguidelines@esmo.org

[†]Approved by the ESMO Guidelines Working Group: April 2002, last update July 2014. This publication supersedes the previously published version—Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v93–v97.

multidisciplinary approach for selecting the best treatment strategy

The optimal treatment strategy for patients with metastatic CRC (mCRC) should be discussed in a multidisciplinary expert team. In order to identify the optimal treatment strategy for patients with mCRC, the staging should include at least clinical examination, blood counts, liver and renal function tests, CEA and CT scan of the abdomen and chest (or alternatively MRI). The evaluation of the general condition, organ function and concomitant non-malignant diseases determines the therapeutic strategy for patients with mCRC. The general condition and performance status of the patient are strong prognostic and predictive factors. Known laboratory prognostic factors are white blood cell count, alkaline phosphatase level, lactate dehydrogenase, serum bilirubin and albumin. Additional examinations, as clinically needed, are recommended before major abdominal or thoracic surgery with potentially curative intent. An FDG-PET scan can give additional information on equivocal lesions before resection of metastatic disease, or can identify new lesions in the case of planned resection of metastatic disease.

treatment of potentially resectable mCRC

The majority of patients have metastatic disease that initially is not suitable for potentially curative resection. It is, however, important to select patients in whom the metastases are suitable for resection and those with initially unresectable disease in whom the metastases can become suitable for resection after a major response has been achieved with combination chemotherapy. The aim of the treatment in the last group of patients may therefore be to convert initially unresectable mCRC to resectable disease.

unresectable mCRC

The optimal treatment strategy for patients with clearly unresectable mCRC is rapidly evolving. The treatment of patients should be seen as a continuum of care in which the determination of the goals of the treatment is important: prolongation of survival, cure, improving tumour-related symptoms, stopping tumour progression and/or maintaining quality of life.

However, there is increasing evidence that other ablative techniques may be helpful methods of control of oligometastatic

disease, even after some weeks of initial systemic treatment and in case of non-curative intention [IV, B]. Therefore, re-evaluation of patients during treatment in a multidisciplinary team including interventional radiologists and radiation oncologists (for radiofrequency ablations, stereotactic body radiation therapy (SBRT) and infusional ablative methods) is recommended.

The outcome of patients with mCRC has clearly improved during recent years with median survival now reaching (nearly) 30 months in clinical trials.

systemic treatment

cytotoxic agents

The backbone of first-line palliative chemotherapy alone, as well in combination with targeted agents, consists of a fluoropyrimidine (FP) [intravenous (i.v.) 5-fluorouracil (5-FU) or the oral FP capecitabine] in various combinations and schedules [2, 3]. Infused regimens of 5-FU/leucovorin (LV) are less toxic than bolus regimens and should preferably be used. The oral FP capecitabine is an alternative to i.v. 5-FU/LV [4, 5]. Combination chemotherapy with 5-FU/LV/oxaliplatin (FOLFOX) or 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) provides higher response rates (RRs), longer progression-free survival (PFS) and better survival than 5-FU/LV alone [I, B] [2, 3, 6, 7]. FOLFOX and FOLFIRI as chemotherapy alone have similar activity and are both partners for biologicals, but have a different toxicity profile: more alopecia and, in most trials, more severe diarrhoea for irinotecan and more polyneuropathy for oxaliplatin [I, B] [6, 8]. They also have potentially different interactions with biologicals. Both regimens consist of a 46- to 48-h administration every 2 weeks (q 2 weeks) with a bolus of 5-FU administration (LV5FU2) regimens [6, 7]. The dose of oxaliplatin in combination regimens with 5-FU/LV is between 85 and 130 mg/m² q 2 weeks; there is, however, no evidence that the dose at the higher range is more active. Therefore, a dose of 85 mg/m² is usually proposed. Four randomised studies have shown that combination chemotherapy was not superior to sequential treatment in terms of overall survival (OS), and therefore sequential therapy starting with FP alone remains a valid option in selected and frail patients for treatment with chemotherapy alone [9–12] [I, B]. Nevertheless, combination chemotherapy remains the preferred option as it allows better tumour growth control plus the option of de-escalation to FP alone.

There are, however, no perfect selection criteria for determining which patients are still candidates for upfront FP therapy. It is estimated that today ~15% of patients are treated initially with an FP alone. The exposure to all three cytotoxics (FP, oxaliplatin and irinotecan) in various sequences may result in the longest survival, as a retrospective analysis indicates [7]. The combination of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX; capecitabine 2000 mg/m²/day; day 1–14 q 3 weeks and oxaliplatin 130 mg/m² day 1 q 3 weeks) is an alternative to the combination of infused 5-FU/LV and oxaliplatin [I, A] based on similar activity and safety profiles. The original 3-weekly regimen of capecitabine/irinotecan seems to be more toxic than 5-FU/LV/irinotecan. This regimen is therefore less well established and less frequently used. A dose-reduced regimen seems to be less toxic, while maintaining the activity (capecitabine 1600 mg/m²/day for 2 weeks and irinotecan 200 mg/m² day 1 q 3 weeks). The

data on triplet combination cytotoxic treatment with 5-FU, oxaliplatin and irinotecan are interesting, but remain controversial: an Italian randomised phase III study showed a better outcome for patients treated with FOLFOXIRI compared with FOLFIRI, while a Greek study did not show any difference [13, 14].

Second-line chemotherapy should be offered to patients with good performance status and adequate organ function. In patients refractory to an irinotecan-based regimen, second-line treatment must consist of an oxaliplatin-containing combination (FOLFOX and CAPOX). In patients refractory to FOLFOX or CAPOX, an irinotecan-based regimen is proposed as second-line treatment: irinotecan monotherapy (350 mg/m² q 3 weeks) and FOLFIRI are options [8]. There is evidence that FOLFIRI has a better therapeutic index in second-line compared with irinotecan monotherapy, also because there are clear safety advantages of FOLFIRI compared with irinotecan q 3 weekly [9] [I, B].

biological targeted agents

Monoclonal antibodies (bevacizumab) or proteins (afibercept) against vascular endothelial growth factor (VEGF) and against the epidermal growth factor receptor (EGFR) in combination with chemotherapy should be considered in patients with mCRC, since they improve the outcome of mCRC. Only trials with a combination of cytotoxics and a biological targeted treatment consistently reported a median survival exceeding 24 months.

anti-VEGF strategies. Bevacizumab, an antibody that binds circulating VEGF-A, increases the activity of any active cytotoxic regimen. Bevacizumab has been shown to increase the survival, PFS and RR in first-line treatment in combination with 5-FU/LV/irinotecan and in combination with 5-FU/LV or capecitabine alone [I, B] [11, 15–17]. Bevacizumab has also been shown to improve the PFS in combination with an FP plus oxaliplatin in the first-line treatment of mCRC [I, B] [18]. The combination of FOLFOXIRI plus bevacizumab has shown better PFS and RR than FOLFIRI plus bevacizumab in a trial with also one of the longest survivals reported to date [19]. Bevacizumab is usually continued in combination with a cytotoxic agent/combination until progression or toxicity. Bevacizumab also improves the survival and PFS in combination with FOLFOX in second-line treatment [I, B] [20]. It has also been shown that continuing bevacizumab while changing the cytotoxic backbone, in second line after progression in first line, improves the outcome (survival and PFS) [21] [I, B]. Bevacizumab has specific class-related side-effects: hypertension, proteinuria, arterial thrombosis, mucosal bleeding, gastrointestinal perforation and wound healing problems, but does not increase the chemotherapy-related side-effects. There are no validated predictive molecular markers available for bevacizumab.

Afibercept, a recombinant fusion protein, that blocks the activity of VEGF-A, VEGF-B and placenta growth factor, improves survival, PFS and RR when combined in second line with FOLFIRI in oxaliplatin pre-treated patients, whether or not the patients were pre-treated with bevacizumab in first line [22]. Afibercept has a similar VEGF-related toxicity pattern compared with bevacizumab, but it increases the chemotherapy-related adverse events: diarrhoea, neutropenia, asthenia and stomatitis. Regorafenib is an oral multitarget tyrosine kinase inhibitor that has shown

significant improvement of survival and PFS in patients refractory to all available cytotoxics and to bevacizumab and to the anti-EGFR antibodies; it can be proposed as a standard treatment in last line in fit and motivated patients with mCRC [I, B] [23].

anti-EGFR treatment and molecular testing of the RAS status as prerequisite. The anti-EGFR antibodies cetuximab and panitumumab are active in different lines of treatment and in various combinations. It has been demonstrated that the (potential) benefit of anti-EGFR antibodies in *all treatment lines* and either *as a single agent or in combination with any chemotherapy* regimen is limited to patients in whom a RAS mutation is excluded. It was shown that the 'expanded RAS' analysis (also including the detection of mutations in exons 3 and 4 of the KRAS gene as well as mutations in the NRAS [exons 2–4] gene) is superior to the KRAS (exon 2) analysis in predicting both more efficacy in the expanded RAS wild-type (WT) patients and a potential detrimental effect in patients harbouring any RAS mutation in their tumour genome [II, A] [24–27].

Therefore, the availability of an expanded RAS status is a prerequisite for any use of an anti-EGFR antibody. According to the European Medicines Agency (EMA), anti-EGFR antibodies must not be used otherwise [28].

For further information, see the 'personalised medicine' section. Of note, even if trials in the following paragraph are reported with the previous KRAS WT status, the recommendation is to have expanded RAS analysis WT status as a mandatory precondition.

The activity of the anti-EGFR antibodies is as relevant in later as in early lines of the treatment of mCRC. Cetuximab and panitumumab are active as single agents in chemorefractory mCRC. It has been shown that cetuximab improves the survival of chemorefractory patients compared with best supportive care (BSC) [I, B] [29, 30]. Panitumumab improves the PFS compared with BSC in chemorefractory metastatic (K)RAS WT CRC [I, B] [31, 32]. The panitumumab trial did not show a survival difference due to the cross-over design of the trial [31, 32]. Both anti-EGFR antibodies have a comparable clinical activity as single agents in chemorefractory patients, as shown in a phase III head-to-head comparison trial [I, B] [33]. In chemorefractory patients, the combination of cetuximab with irinotecan is more active than cetuximab monotherapy [II, A] and has become the reference treatment in fit chemorefractory (K)RAS WT mCRC patients [29, 31, 32, 34].

In second-line trials, improved RR and PFS have been shown when the anti-EGFR antibodies are combined with an irinotecan-based regimen, although no survival advantage has been demonstrated, probably also because of cross-over to the anti-EGFR antibodies in later lines [I, B] [35–37].

Both cetuximab and panitumumab increase the activity of a cytotoxic doublet in the first-line treatment of (K)RAS WT patients. Survival, PFS and RR benefits have been demonstrated for the combination of FOLFIRI/cetuximab compared with FOLFIRI alone in the first-line treatment of (K)RAS WT patients [I, B] [38–40]. An improved RR and PFS with the combination of FOLFOX and cetuximab in (K)RAS WT patients has been reported in first-line treatment, but not consistently confirmed in first-line treatment with other oxaliplatin-based schedules, such as FLOX and CAPOX [41–44]. Panitumumab

also increases objective RR (ORR), PFS and OS when combined with FOLFOX in the first-line treatment of RAS WT mCRC [24, 25]. Anti-EGFR antibodies are therefore not recommended in combination with capecitabine-based regimens [42].

The anti-EGFR antibodies induce an acneiform rash in most treated patients. Hypomagnesaemia is another class-related side-effect which requires monitoring. Cetuximab is a chimeric antibody that gives slightly more frequent allergic reactions than the human monoclonal antibody panitumumab.

preferable choice of anti-EGFR- or anti-VEGF strategy in RAS WT mCRC patients? To date, data from three head-to-head phase III studies are available: the AIO/FIRE-3 trial comparing FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab did not reveal a difference in RR (the primary end point) or in PFS in both the initially analysed KRAS WT cohort [45] and the RAS WT cohort, analysed later [46]. There was, however, a survival benefit (secondary end point) for patients treated with cetuximab compared with those treated with bevacizumab in the KRAS WT population, which was even more striking in the RAS WT population (HR 0.70) [46] and a difference in RR according to an independent review of responses [47]. However, the lack of a difference in ORR and PFS, and the limitation to the OS benefit as secondary end point, is not entirely understood. The same pattern [OS benefit in the RAS cohort (retrospective analysis, secondary endpoint) without difference in OS and PFS (primary endpoint)] was observed in a smaller phase II study comparing FOLFOX with panitumumab or bevacizumab [48]. This phase III trial also had no formal hypothesis for comparison. Recently, results from the large ($N = 1140$) US Intergroup CALGB/SWOG 80405 study were reported, indicating no significant difference in OS (as the primary end point) if any chemotherapy (FOLFOX [in 73%] or FOLFIRI, according to investigator's decision) was combined with either bevacizumab or cetuximab (HR 0.925). There was also no interaction with the non-different OS with any type of chemotherapy. However, the currently available analysis of this trial is limited to patients with KRAS WT tumour; the analysis of RAS WT patients is expected in late 2014 and will be important in order to draw definitive conclusions on the best treatment option. Until then, all chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI)-antibody combinations should be regarded as appropriate, and the decision-making will be a complex surrogate, taking into account many clinical factors, as well as patient preferences (see 'Treatment strategies')

Anti-EGFR antibodies should not be combined with bevacizumab [I, B] [49].

multikinase inhibitors. Regorafenib is an orally available multikinase inhibitor, inhibiting several targets, including anti-angiogenesis. Regorafenib has shown efficacy in patients pre-treated with all other options in a large phase III trial, where it prolonged OS compared with placebo [I, B] [23]. Recently, the results were confirmed in a smaller randomised trial in the Asian population, with patients being less intensively pre-treated [50]. Therefore, regorafenib is to be considered a standard option in pre-treated patients [I, B]. More relevant side-effects include a specific hand-foot-skin reaction, fatigue and elevated liver enzymes, limiting the benefit to patients in good performance status with adequate organ function.

treatment strategy

The definition of a (potential) treatment aim is important for both the integration of a multimodal approach and for the choice of a first-line systemic treatment.

Relevant factors are tumour- and disease-related characteristics, such as clinical presentation and patterns of tumour biology (e.g. metastases limited to liver and/or lung, dynamics of progression, symptoms and prognostic molecular or biochemical markers), as well as patient-related factors (co-morbidity and expectations of the patient).

An established practical approach is to subdivide patients into four clinically defined groups [51]:

- **Group 0:** Primarily technically R0-resectable liver or lung metastases and no 'biological' relative contraindications (e.g. relapse during adjuvant treatment, etc.).

Upfront resection is an option, specifically when metastases are limited in number and size. However, the only phase III trial in this situation has shown a benefit in disease-free survival and non-significant improvement of OS (51% at 5 years) if perioperative treatment with FOLFOX is administered [I, B] [52, 53].

- **Group 1:** Potentially resectable metastatic disease with curative intention.

The goal of a disease-free status after downsizing by chemotherapy, enabling secondary surgery, may give the potential of long-term survival or cure. Therefore, the most active 'induction' chemotherapy should be selected upfront in this group.

Data from randomised trials suggest that the addition of a targeted agent to a cytotoxic doublet, or even to a triplet, may be the most effective combination, but FOLFOXIRI with and without bevacizumab also resulted in high RRs. To date, there are neither large randomised studies nor datasets of the head-to-head comparisons (FIRE-3, CALGB/SWOG 80405) in this specific cohort that would allow a definitive conclusion about which regimen should preferably be used. According to cross-trial comparisons in (K)RAS WT tumours with FOLFIRI/FOLFOX and to a prospectively planned assessment in the AIO/FIRE-3 trial [47], anti-EGFR antibodies appear to be more effective in terms of tumour shrinkage [47] (and therefore, theoretically secondary resectability) than bevacizumab-based combinations [II, B] [46]. FOLFOXIRI ± bevacizumab can be an alternative option.

- **Group 2:** Disseminated disease, technically 'never'/unlikely resectable intermediate intensive treatment.

The treatment intention is rather palliative. In patients with symptoms, more aggressive biology or extensive disease, very active first-line treatment with a high likelihood to induce metastases regression in short time, seems to be the best option.

In this group of patients, a cytotoxic doublet in combination with a targeted agent is generally proposed and should be regarded as the preferred option. The most often recommended targeted agent here is bevacizumab, in view of the continuum of care approach, taking into account the fact that bevacizumab has only been examined in early lines (first and second line), the better subjective profile in terms of symptomatic toxicity, and that the activity of the anti-EGFR

antibodies is at least as relevant in later lines compared with early lines [IV, B]. As an alternative option, in patients with RAS WT tumour first line therapy with FOLFOX or FOLFIRI plus an anti-EGFR antibody could also be considered, particularly in patients with relevant tumour-related symptoms, due to the earlier onset of response. The emerging data of head-to-head comparisons may refine the treatment schedule in this group of patients.

In patients responding to the initially selected treatment, re-consideration of the treatment options should be done in a multidisciplinary team. In oligometastatic patients, ablative methods may be additionally considered, as they may allow a progression-free interval even without systemic treatment.

In patients without the option for additional ablative treatment, a de-escalation of the initially selected combination may be considered. It is known that oxaliplatin combinations can be de-escalated to 5-FU/LV as maintenance treatment after a few months [54]. For 5-FU/LV/oxaliplatin combinations with bevacizumab, two phase III trials have recently demonstrated that an active maintenance therapy (with fluoropyrimidines and bevacizumab) prolong PFS, without significantly improving OS compared with complete treatment discontinuation after 4.5–6 months [II, B] [55, 56]. Therefore, active maintenance should be regarded as standard, although a complete discontinuation can be considered in suitable patients (e.g. with low tumour burden).

- **Group 3:** Never-resectable metastatic disease—non-intensive/sequential treatment.

For these patients, maximal shrinkage of metastases is not the primary treatment aim. Without present or imminent symptoms and limited risk for rapid deterioration, the aim is rather prevention of tumour progression and prolongation of life with minimal treatment burden. An intensive discussion with the patients on the benefit/risk ratio is important. Patients may be offered a combination cytotoxic ± a biological targeted agent, or an escalation strategy may start with an FP in combination with bevacizumab [I, B]. On progression, appropriate strategies are to consider an oxaliplatin- or irinotecan-based combination (sequential approach) with a biological targeted agent.

There are no randomised trials comparing the biological targeted agents in second line. In patients who started with bevacizumab (in combination with a cytotoxic doublet) in first line, the options are bevacizumab, aflibercept and, in RAS WT patients, the anti-EGFR antibodies such as cetuximab or panitumumab. Considerations for the choice include the choice of treatment in first line, the biology of the disease, the molecular characterisation of the tumour, the time on first-line treatment (very short treatment on bevacizumab does not favour the continuation of bevacizumab), the toxicity of the agents, the knowledge of the activity of the anti-EGFR antibodies in later lines and the availability of the agents [51].

As stated before, the optimal duration of chemotherapy for mCRC remains controversial. Options are a fixed treatment period (3–6 months), a maintenance treatment after starting with an 'induction treatment' or treatment until progression or toxicity. Treatment interruptions of combination chemotherapy

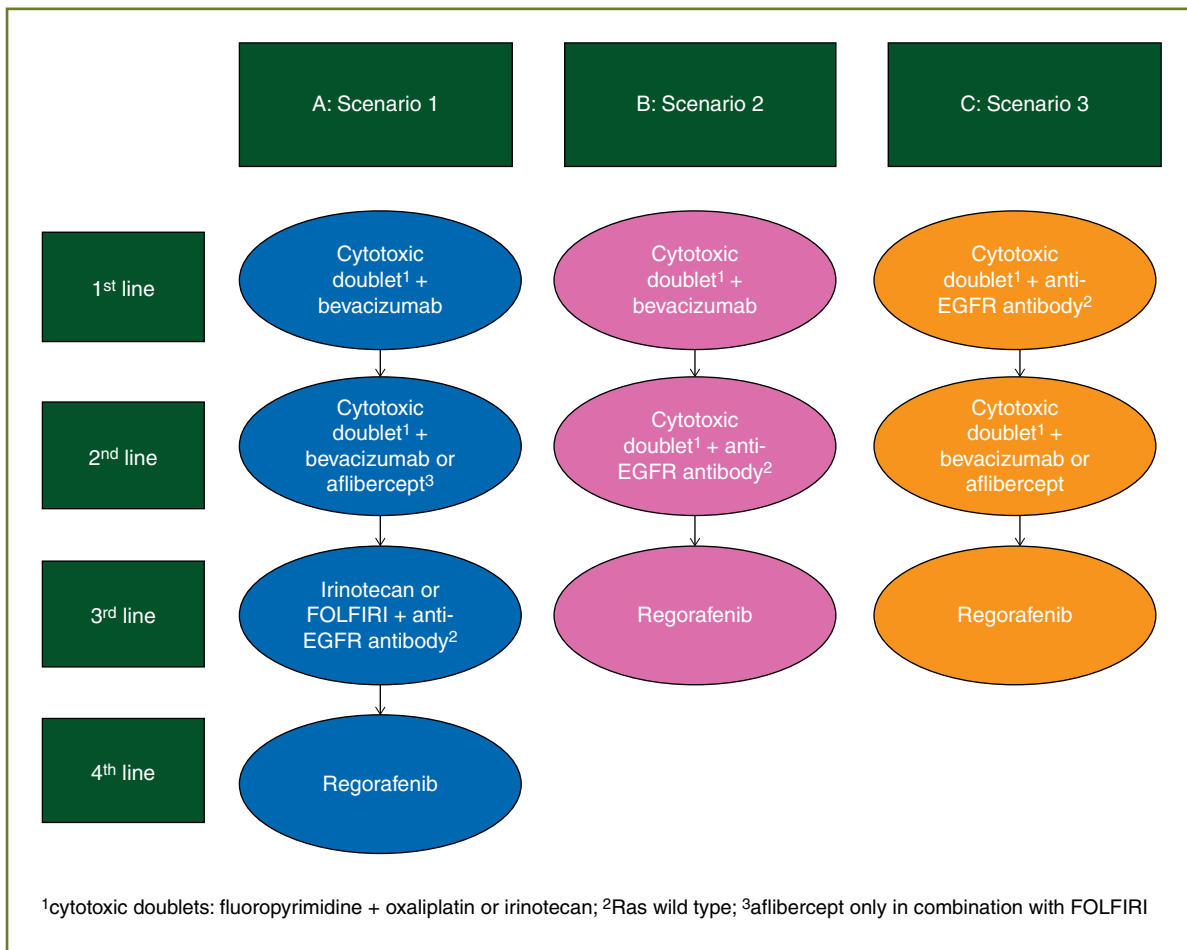


Figure 1. Strategic scenarios in the continuum of care of metastatic colorectal cancer

or less intensive cytotoxic treatment should be considered if cumulative toxicity may occur, if the metastases are not resectable or if disease control is reached. Maintenance treatment with an FP alone in combination with bevacizumab prolongs the PFS compared with a complete treatment break, after an initial period of combination chemotherapy [I, A] [55, 56]. Reintroduction of combination chemotherapy is usually indicated in the case of progression [II, B] [51].

It is important to consider the concept of the continuum of care in the strategic choice of a regimen or sequence in the different lines [51]. Indeed, it has been shown that if a larger number of patients can be exposed to all of the available cytotoxics, the survival is longer, and it is likely that this concept can also be extrapolated to the biological targeted agents. Therefore, different scenarios can be developed (Figure 1). The choice of one of the scenarios will depend on the molecular characterisation of the tumour, the goal of treatment, the toxicity of the agents and the knowledge that anti-EGFR antibodies also have a high activity in later lines and the expectations of the patient, as discussed in the text.

resection of metastatic disease

Surgical resection of R0-resectable colorectal liver metastases is a potentially curative treatment, with reported 5-year survival

rates of 20%–45%. The criteria for R0-resectability of liver metastases are not standardised and vary, depending on the experience of the multidisciplinary expert team. Resectability is not limited by number, size or bilobar involvement. The decision about technical resectability is based on several factors, including the rather ‘technical’ aspects like the possibility of performing R0 resection with sufficient remnant liver (>30%), including various surgical manoeuvres, and the presence of resectable extrahepatic disease and co-morbidity of the patient. Moreover, the ‘oncological’ resectability should be added to the decision tree: criteria of the biology of the disease (e.g. synchronous versus metachronous, aggressiveness of the tumour and progression time) are important, but not easy to assess. Up to 75% of these patients will suffer a relapse following resection of their hepatic metastases, with the majority occurring in the liver [II, A]. There is no role for partial palliative resection of metastases. Other ablative techniques, such as radiofrequency ablation or SBRT, may be added to surgery to obtain R0 resection or may be an alternative for resection in the case of poor anatomical localisation for resection, in order to keep enough remnant liver. Resection of resectable lung metastases also offers 25%–35% 5-year survival rates in carefully selected patients. Although resection of lung metastases is less well studied, R0 resection of lung metastases can also be recommended in analogy with resection of liver metastases [51, 52, 57–61].

There are two potential strategies for (neo-)adjuvant therapy in patients with resectable liver metastases: postoperative adjuvant chemotherapy with FOLFOX for 6 months or perioperative chemotherapy (3 months before and 3 months after resection of the metastases). In patients with resectable liver metastases, perioperative combination chemotherapy with the FOLFOX regimen improves the PFS by 7%–8% at 3 years, although the survival is not significantly longer [I, B] [52, 53]. The trials of modern postoperative adjuvant chemotherapy have many shortcomings, but it is suggested that an oxaliplatin-based chemotherapy for 6 months after resection of metastases improves the outcome, unless patients were failing an adjuvant treatment (oxaliplatin-based) for stage II or III diseases within 12 months. However, there are no data from randomised trials available to support this approach. The selection of perioperative chemotherapy or postoperative adjuvant chemotherapy may be influenced by the biology of the disease, the timing of metastases (synchronous versus metachronous) or the number and size of metastases. There is no evidence that adding a biological to a cytotoxic doublet improves the outcome in resectable metastases compared with a cytotoxic doublet alone in combination with resection of the metastases [51, 52, 57–60]. Recent data even suggest that the addition of cetuximab to FOLFOX may be harmful to patients with resectable metastases [II, D] [62].

Initially unresectable liver metastases (group 1) can become resectable after downsizing with chemotherapy (conversion to resectable disease) and, if so, resection (\pm ablative techniques) should be considered after multidisciplinary discussions in an expert team.

Pathological response seems to be a surrogate for predicting the outcome. Therefore, in patients with potentially resectable metastases, the goal has often been to achieve a high RECIST RR in order to convert unresectable metastases to technically resectable metastases. In patients in whom the metastases have disappeared on standard imaging, microscopic disease is often still present and a multidisciplinary discussion of the optimal strategy has to take place.

Surgery can be carried out safely after 3–4 weeks from the last cycle of chemotherapy \pm cetuximab, or 6 weeks following chemotherapy plus bevacizumab.

Resection of the metastases should be carried out as soon as the metastases are technically resectable, since unnecessary prolonged administration of chemotherapy may lead to increased liver toxicity and higher postoperative morbidity. The postoperative morbidity is more related to the duration of the chemotherapy than to the type of chemotherapy that is administered, although oxaliplatin and irinotecan may cause different histological changes in liver parenchyma: oxaliplatin is related to sinusoidal liver lesions and irinotecan to steatohepatitis [51, 52, 57–60].

specific situations

In patients presenting synchronously with a primary colon cancer and metastases and suffering from symptoms of the primary tumour (e.g. occlusion and bleeding), a resection of the primary tumour should be considered before starting chemotherapy. In patients with metastatic rectal cancer with symptoms of the primary tumour, irradiation (possibly combined with

chemotherapy) of the primary tumour should be considered after discussion with the radiation oncologist in order to obtain optimal symptom control of the primary tumour [51].

In patients with peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy by experienced expert teams may improve the PFS as well as the survival for selected patients with low peritoneal carcinomatosis index, if a complete macroscopic debulking can be achieved [IV, B].

In patients with liver-limited metastases failing the available chemotherapeutic options, radioembolisation with yttrium-90 resin microspheres can also prolong the time to tumour progression [IV, B] [63].

personalised medicine in the treatment of mCRC

Selection of patients for anti-EGFR antibodies based on molecular characteristics of the tumour is very important. The initial studies focused on EGFR-positive tumours, but it is now clear that EGFR positivity, as determined by immunohistochemistry (IHC), is not a relevant predictive marker [34].

Later, it was shown that the activity of the anti-EGFR antibodies was confined to KRAS WT tumours (traditionally mutations on codon 12 and 13 of exon 2), and more recently it has been shown that the testing should be expanded to the other more rare RAS mutations: codon 61 of exon 3 and codon 117 and 146 of exon 4 of KRAS and exons 2, 3 and 4 of NRAS. Exon 2 KRAS mutations occur in ~40% of CRC cases, and the other KRAS and NRAS mutations in ~10%–15% of CRC patients [25, 46].

Thus, the activity of the anti-EGFR antibodies is confined to RAS WT tumours (and not only KRAS WT tumours). This is true for the combinations of cetuximab or panitumumab alone or with irinotecan- and oxaliplatin-based regimens. Treatment with anti-EGFR antibodies may even harm patients with a RAS mutation, especially when combined with oxaliplatin [I, A].

Approximately 6%–8% of CRC tumours are BRAF mutant. RAS mutations and BRAF mutations are usually mutually exclusive [64]. A BRAF mutation is a strong negative prognostic biomarker: indeed, patients with a BRAF mutant mCRC have a very poor prognosis [39]. The data on the predictive value of BRAF for the anti-EGFR antibodies remain controversial, although evidence is accumulating that patients with a BRAF mutant tumour do not benefit from anti-EGFR antibodies alone or in combination with cytotoxics [37, 64]. A subgroup analysis of an Italian randomised trial has indicated that it may be beneficial to use more intensive regimens to obtain a maximal benefit in this poor prognosis group [IV, B] [19]. Other emerging markers (e.g. the ligands amphidin and epiregulin) as well as other genomic markers (from both tumour and circulating plasma DNA) are under investigation, but the prognostic and predictive role of these markers needs validation.

There are no validated biomarkers available for either angiogenesis inhibitors or regorafenib.

Table 1. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service Grading System^a).

Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case–control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

^aBy permission of the Infectious Diseases Society of America [65].

response evaluation and follow-up

History, including the evaluation of the general condition, the side-effects of chemotherapy and the impact on the quality of life of the patient, physical examination, CEA (if initially elevated) and a CT scan (or MRI) of the involved regions are recommended after 2–3 months during palliative chemotherapy. It is recommended that the patient be re-evaluated every 2–3 months if chemotherapy is continued. There is no evidence for the evaluation with use of PET scan in the evaluation of response in patients with mCRC. In patients who underwent a complete resection of metastatic disease, a more intensive follow-up should be considered compared with patients with stage II and III CRC, because of the higher risk of recurrence: a follow-up with CEA and CT scan at intervals of 3–6 months during the first 3 years can be recommended [IV, B].

note

Levels of evidence and grades of recommendation have been applied using the system shown in Table 1. Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts and the ESMO faculty.

conflict of interest

EVC has reported research support to his institution from Amgen, Bayer, Merck, Novartis, Roche and Sanofi. DA has reported research grants from Roche and Sanofi. AC has reported research support from Roche; advisory board membership for Amgen, Roche, Bayer and Merck Serono. BN has not reported any potential conflicts of interest.

references

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–1403.
2. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
3. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
4. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
5. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006–2012.
6. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237.
7. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209–1214.
8. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.
9. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143–152.
10. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135–142.
11. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191–3198.
12. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1032–1044.
13. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670–1676.
14. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94: 798–805.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.

16. Kabbinnar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology* 2008; 75: 215–223.
17. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077–1085.
18. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.
19. Cremolini C, Loupakis F, Masi G et al. FOLFOXIRI/bevacizumab versus FOLFIRI/bevacizumab as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer: results of phase III TRIBE trial by GONO Group. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 4): iv21.
20. Giantonio B, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–1544.
21. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29–37.
22. Van Cutsem E, Taberner J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499–3506.
23. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–312.
24. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–4705.
25. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023–1034.
26. Ciardiello F, Lenz H-J, Köhne C-H et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl); abstr 3506).
27. Bokemeyer C, Köhne C-H, Ciardiello F et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl); abstr 3505).
28. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000558/WC500155463.pdf (10th July 2014, date last accessed).
29. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–2048.
30. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757–1765.
31. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–1664.
32. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–1634.
33. Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 569–579.
34. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.
35. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311–2319.
36. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706–4713.
37. Seymour MT, Brown SR, Middleton G et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 749–759.
38. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–1417.
39. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011–2019.
40. Ciardiello F, Lenz H-J, Köhne C-H et al. Effect of KRAS and NRAS mutational status on first-line treatment with FOLFIRI plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): new results from the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (suppl 3); abstr LBA443).
41. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–671.
42. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103–2114.
43. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1755–1762.
44. Tejpar S, Lenz H-J, Köhne C-H et al. Effect of KRAS and NRAS mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: new results from the OPUS study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (suppl 3); abstr LBA444).
45. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. Randomised comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl); abstr LBA3506).
46. Stintzig S, Jung A, Rossius L et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: a randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl 3); LBA 17).
47. Heinemann V, Modest D, Fischer von Weikersthal L et al. Independent radiological evaluation of objective response early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306). *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 2): ii117.
48. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2240–2247.
49. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563–572.
50. Li J, Qin S, Yau T et al. CONCUR: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 2): ii114–ii115.
51. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479–2516.
52. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.
53. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208–1215.

54. Tounigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX-1: a randomised study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394–400.
55. Koopman M, Simkens L, May AM et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: maintenance treatment with capecitabine + bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy + bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 3504).
56. Arnold D, Graeven U, Lerchenmuller CA et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207). *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr 3503).
57. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2212–2221.
58. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037–2045.
59. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985–992.
60. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012; 17: 1225–1239.
61. Wong SL, Mangu PB, Choti MA et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 493–508.
62. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 601–611.
63. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3687–3694.
64. De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 753–762.
65. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

Bijlage 8: Waarborgendocument Yttrium-90 radioembolisatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen in de salvage setting

1. Indicatie

De indicatie voor yttrium-90 radioembolisatie wordt gesteld tijdens een multidisciplinair overleg, waarin tenminste een leverchirurg met expertise op het gebied van oncologische leverchirurgie, een medisch oncoloog, een maag-darm-leverarts, een interventie radioloog en een nucleair geneeskundige zitting hebben.

De volgende patiënten komen voor behandeling in aanmerking:

- Patiënten met aantoonbare niet-resectabele levermetastasen (waarbij beoordeling door tenminste een leverchirurg met expertise op het gebied van oncologische leverchirurgie moet hebben plaatsgevonden) van colon- of rectumcarcinoom met geen of slechts beperkte extrahepatische ziekte, die zijn behandeld met chemotherapie – al dan niet i.c.m. anti-VEGF- en/of (KRAS-wild type) anti-EGFR-therapie – en voor wie geen (te verwachten) werkzame systemische behandelingen meer voorhanden zijn, of patiënten die na meerdere lijnen chemotherapie verdere behandeling niet meer tolereren dan wel weigeren.
- Behandeling in de eerste lijn, in plaats van chirurgie, of in combinatie met chirurgie en/of systemische therapie valt niet binnen de indicatie.
- Acceptabele extrahepatische ziekte bestaat uit enkele lymfekliermetastasen (locoregionaal met een maximale doorsnede van 2 cm) en/of longmetastasen (maximaal 5 met een maximale doorsnede van 1 cm), zolang de prognose bepaald wordt door de leverziekte. De primaire tumor mag in situ zijn/blijven. Onacceptabele extrahepatische ziekte is o.a. peritonitis carcinomatosa, ossale metastasen en metastasen in het centraal zenuwstelsel.
- WHO performance status 0–2.
- Levensverwachting van tenminste 3 maanden.
- Adequate leverfunctie, waarbij tenminste het bilirubine minder of gelijk aan anderhalf keer normaal en het albumine groter dan 30 g/L.

2. Dataregistratie

Registratie van patiënten die behandeld worden met yttrium-90 radioembolisatie zal plaatsvinden op nationaal niveau in het kader van het 'Prospectief Landelijk CRC Cohort' initiatief.

Het betreft een bestaand register voor patiënten bij wie dikke darm- of endeldarmkanker is vastgesteld. Van patiënten die deelnemen worden zoveel mogelijk gegevens verzameld in een register, zowel patiëntgegevens - zoals leeftijd, geslacht, uitslagen van bloedonderzoek, beeldvormend onderzoek, aard en resultaat van de behandeling - als kenmerken van de tumor. Aan de hand van deze gegevens wordt geprobeerd te voorspellen welke patiënten voordeel hebben van een bepaalde

behandeling. Onderzocht wordt hoe behandelingen en kwaliteit van leven kunnen worden verbeterd. Ook kunnen patiënten ervoor kiezen om gevraagd te worden voor nieuw onderzoek binnen de registratie.

De doelstelling van het Prospectief Landelijk CRC Cohort (zoals beschreven in het reglement Prospectief Landelijk CRC Cohort) omvat:

- a. het opzetten van een prospectief observationeel cohort van patiënten, die zijn gediagnosticeerd met colorectaal carcinoom en hen te volgen van diagnose tot aan overlijden;
- b. het prospectief verzamelen van gegevens over onder andere medische voorgeschiedenis, co-morbiditeit, lichamelijk onderzoek, beeldvormend onderzoek, pathologie resultaten, tumor kenmerken, behandeling, behandeluitkomsten, ziekenhuisopnames, interventies en bijwerkingen;
- c. het opslaan van bloed en tumormateriaal, verkregen gedurende de normale behandelpraktijk voor toekomstig onderzoek;
- d. het verkrijgen en beschikbaar stellen van meer accurate gegevens over de behandeling van klinische en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten van de behandeling van het colorectaal carcinoom;
- e. het creëren van een bron voor (verder) wetenschappelijk onderzoek naar colorectaal carcinoom, inclusief basaal, translationeel en klinisch onderzoek, waaronder onderzoek dat nieuwe therapieën in een doelpopulatie vergelijkt volgens de opzet van de cohort multiple Randomized Controlled Trial (cmRCT).

Goedkeuring:

Deze prospectieve registratie is getoetst door een erkende medisch-ethische toetsingscommissie. Deze heeft geoordeeld dat het verantwoord is om de medewerking van patiënten te vragen. Voor meer informatie zie: www.ccmo-online.nl. Registratienummer trialregister: NL47888.041.14; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02070146.

Inbedding van yttrium-90 radioembolisatie:

Voorafgaand aan yttrium-90 radioembolisatie zullen baseline gegevens van beeldvorming (lokalisatie van uitzaaiingen, primaire tumor wel/niet in situ), de volledige medische voorgeschiedenis, WHO status en relevante bloedwaarden in het Prospectief Landelijk CRC Cohort geregistreerd worden. Vervolgens wordt geregistreerd met welk type microsferen patiënten behandeld zijn (glas of hars), met welke activiteit, welk deel van de lever en met hoeveel injecties. Gedurende follow-up worden na circa 4 weken en na 3 maanden de relevante bloedwaarden geregistreerd, alsmede alle graad 3 en graad 4 toxiciteit. Tevens worden patiënten tot overlijden gevolgd teneinde de overleving te kunnen analyseren. Conform de opzet van het Prospectief Landelijk CRC Cohort wordt protocolair de kwaliteit van leven geanalyseerd bij baseline, na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden, en daarna jaarlijks (o.a. EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-CR29).

Het bestuur en de wetenschappelijke commissie van het Prospectief Landelijk CRC Cohort zal de kwaliteit van het datamanagement en het verzamelde materiaal waarborgen, en de rechten van de patiënten en de deelnemende centra bewaken. Het bestuur en de wetenschappelijke commissie van het Prospectief Landelijk CRC Cohort reflecteren het landelijk en multidisciplinair karakter van deze prospectieve registratie.

Na inclusie van tenminste 100 patiënten (die behandeld zijn middels yttrium-90 radioembolisatie), 500 patiënten en na sluiten van het cohort, zal de data geanalyseerd worden. Dit zal gerapporteerd worden aan ZINL. De verwachting is dat

binnen een jaar circa 100 patiënten behandeld zullen worden en geregistreerd zullen zijn in het Prospectief Landelijk CRC Cohort. Voor het einde van het tweede jaar zal deze data verzameld, geanalyseerd en gerapporteerd zijn. De uitbreiding naar 500 patiënten wordt verwacht voor het einde van het vijfde jaar.

Aan de hand van de geregistreerde data zullen gepast gebruik van yttrium-90 radioembolisatie in Nederland, effectiviteit van yttrium-90 radioembolisatie en toxiciteit van yttrium-90 radioembolisatie geanalyseerd worden. De definitie van lever-dominante ziekte en de vraag in hoeverre extrahepatische ziekte acceptabel is zullen expliciet onderdeel zijn van de analyse van gepast gebruik van yttrium-90 radioembolisatie.

3. Expertise centra

De voorwaarde dat de behandeling plaatsvindt in expertise centra komt voort uit de complexiteit van de patiënten enerzijds en de complexiteit van de behandeling anderzijds. Zoals gesteld onder voorwaarde 1 wordt de indicatie gesteld tijdens een multidisciplinair overleg, waarin tenminste een leverchirurg met expertise op het gebied oncologische leverchirurgie, een medisch oncoloog, een interventie radioloog en een nucleair geneeskundige zitting hebben.

Er zijn in Nederland circa 25 centra waar oncologische leverchirurgie plaatsvindt. Daarnaast moet er ook op de overige specialismen voldoende kennis in huis zijn, ook op het gebied van de Maag-Darm-Leverziekten in verband met de complicaties die kunnen optreden. Mede gelet op de grootte van de centra, de geografische spreiding in Nederland en de huidige expertise op het gebied van yttrium-90 radioembolisatie is het voorstel om deze behandeling in eerste instantie in de volgende 9 centra te laten plaatsvinden:

Alle academische ziekenhuizen, te weten:

1. UMC Groningen
2. UMC St. Radboud Nijmegen
3. UMC Utrecht
4. VUmc Amsterdam
5. AMC Amsterdam
6. LUMC Leiden
7. Erasmus MC Rotterdam
8. UMC Maastricht

Overige ziekenhuizen, te weten:

9. Het NKI-AVL Amsterdam

Alle bovengenoemde centra zijn reeds benaderd voor deelname aan het Prospectief Landelijk CRC Cohort.

Behalve de SONCOS normen voor colorectale carcinomen en lever- en proximale galwegtumoren, zoals opgesteld in het SONCOS normeringsrapport 3 uit 2015, dienen centra, na een opstartfase van maximaal 2 jaar, tenminste 10 radioembolisaties op jaarbasis uit te voeren.

Literatuurlijst

1. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn Colorectale Levermetastasen. 2006. Geraadpleegd in Feb. 2014
2. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn Colorectaal carcinoom versie 3.0. Geraadpleegd in Apr. 2014
3. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-14.
4. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
5. Zuckerman DS, Clark JW. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current questions. *Cancer* 2008;112:1879-91.
6. Rosenbaum CENM, Verkooijen HM, Lam MGEH, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54:1890-5.
7. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1121-30.
8. Gray B, Van HG, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1711-20.
9. Van HG, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004;88:78-85.
10. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687-94.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
12. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
13. Saxena A, Saxena A, Bester L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;aheadofprint dec 7.
14. Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:96-105.
15. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1066-73.
16. Martin LK, Cucci A, Wei L, et al. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for colorectal cancer with liver metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:195-9.
17. Fahmueller YN, Nagel D, Hoffmann RT, et al. Predictive and prognostic value of circulating nucleosomes and serum biomarkers in patients with metastasized

- colorectal cancer undergoing Selective Internal Radiation Therapy. BMC Cancer 2012;12:5.
18. Benson AB, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. Eur J Cancer 2013;49:3122-30.
 19. Schonewolf CA, Schonewolf CA, Patel B, et al. Patterns of Failure in Colorectal Patients With Liver Metastases After Yttrium-90 Radioembolization. Am J Clin Oncol 2012;aheadofprint Dec 27.
 20. CIGNA. Radioembolization with Yttrium-90 (90Y) Microspheres . 2013. Geraadpleegd in Feb. 2014 via <http://tinyurl.com/pl8w7yq>.
 21. Harvard Pilgrim Healthcare. Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 (90Y) Microspheres e.g. SIR-Spheres® Microspheres (SIRTeX), TheraSphere® (MDS Nordion, Inc.) . 2013. Geraadpleegd in Sept. 2013 via <http://tinyurl.com/pzbg4qk>.
 22. PREMERA Blue Cross. Radioembolization for Primary and Metastatic Tumors of the Liver. 2013. Geraadpleegd in Aug. 2014 via https://www.premera.com/medicalpolicies/cmi_059361.htm.
 23. UnitedHealthcare. Implantable Beta-Emitting Microspheres for Treatment of Malignant Tumors: Medical Policy. 2014. Geraadpleegd in Feb. 2014 via <http://tinyurl.com/on3rfgc>.
 24. ANTHEM. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) of Primary or Metastatic Liver Tumors. 2013. Geraadpleegd in Feb. 2014 via http://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050549.htm.
 25. Blue Cross Shield of Massachusetts. Radioembolization for Primary and Metastatic Tumors of the Liver. 2014. Geraadpleegd in Feb. 2014 via <http://tinyurl.com/nwzxq8d>.
 26. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali . Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) in colorectal liver metastases. HTA report. 2013. Geraadpleegd in Feb. 2014 via <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32013000641#.UwdKTHJJtaY>.
 27. ASERNIP. Selective internal radiation therapy for the treatment of liver cancer . 2011. Geraadpleegd in Feb. 2014 via <http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP022.pdf>.
 28. LBI. Selective internal radiotherapy using yttrium-90 microspheres for primary and secondary liver malignancies. 2011. Geraadpleegd in Feb. 2014 via http://eprints.hta.lbg.ac.at/922/1/DSD_47_english.pdf.
 29. NHS. Interim Clinical Commissioning Policy Statement: Selective Internal Radiotherapy (SIRT) . 2013. Geraadpleegd in Feb. 2014 via <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/07/b01-psa-sirt.pdf>.
 30. NICE. Selective internal radiation therapy for non-resectable colorectal metastases in the liver. 2013. Geraadpleegd in Feb. 2014 via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11125/55481/55481.pdf>.
 31. AHQR. Local Hepatic Therapies for Metastases to the Liver From Unresectable Colorectal Cancer . Geraadpleegd in Feb. 2014 via <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115724/>.
 32. NIHR Loveman E, Jones J, Clegg A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 7. 2014;18. Geraadpleegd in Aug. 2014 via http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0010/105004/FulIReport-ha18070.pdf.
 33. Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie (NGIR) and Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG). Intra-arteriële radioembolisatie voor de behandeling van colorectale levermetastasen.

- Standpunt. 2013. Geraadpleegd in Feb. 2014 via <http://tinyurl.com/oxtpwmk>.
34. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom . 2013. Geraadpleegd in Sept. 2013 via http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLI_S3_KRK_14062013.pdf.
 35. American College of Radiology. Radiologic Management of Hepatic Malignancy. ACR Appropriateness Criteria. 2011. Geraadpleegd in Mar. 2014 via <http://tinyurl.com/nkgkd2g>.
 36. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-8.
 37. Van CE, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-64.
 38. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010; 103: 324-31.
 39. DeVita V.T. et al. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 5th. 1997.
 40. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563-72.
 41. van Iersel LB, Koopman M, van de Velde CJ, et al. Management of isolated nonresectable liver metastases in colorectal cancer patients: a case-control study of isolated hepatic perfusion with melphalan versus systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 1662-7.
 42. Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7125-34.
 43. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008; 13: 51-64.
 44. Van CE, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii1-iii9.