

Selektive Interne Radiotherapie mit Yttrium-90 Mikrosphären bei primären und sekundären Lebermalignomen

Systematischer Review



REGIONE DEL VENETO



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 47
ISSN-online: 1992-0496

Selektive Interne Radiotherapie mit Yttrium-90 Mikrosphären bei primären und sekundären Lebermalignomen

Systematischer Review



REGIONE DEL VENETO



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2011

Projektteam

Projektleitung: Dr. Anna Nachtnebel, MSc

Projektbearbeitung:

1. Autor: Dr. Anna Nachtnebel, MSc (LBI-HTA)
2. Autoren: Dr. Guido Sotti, Radiation Oncology, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS-Padova
Alessandro Vitale M.D., PhD, Hepatobiliary and Liver Transplantation Unit University of Padova, Padova Italy
3. Autor: Dr. Maria Rosaria Perrini, Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Univ. Prof. Dr. Thomas Leitha, Abteilungsvorstand, Abteilung für nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie, Sozialmedizinisches Zentrum Ost - Donauespital

Interne Begutachtung: Dr. med. Philipp Mad

Korrespondenz

Anna Nachtnebel: anna.nachtnebel@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Nachtnebel A., Sotti G., Vitale A., Perrini M.R.: „Selektive Interne Radiotherapie mit Yttrium-90 Mikrosphären bei primären und sekundären Lebermalignomen“. Decision Support Document 2011, Nr.: 47.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

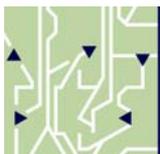
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstraße 64, 6. Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 47
ISSN-online: 1992-0496

© 2011 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	7
1 Technologie	9
1.1 Hintergrund	9
1.1.1 Primäre Leberkarzinome	9
1.1.2 Lebermetastasen	10
1.2 Beschreibung der Leistung	10
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	12
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten	13
2 Literatursuche und -auswahl	15
2.1 Fragestellung	15
2.2 Einschlusskriterien	15
2.3 Literatursuche	16
2.4 Literaturauswahl	17
3 Beurteilung der Qualität der Studien	19
4 Datenextraktion	19
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	19
4.2 Wirksamkeit	28
4.3 Sicherheit	30
5 Qualität der Evidenz	31
6 Diskussion	35
7 Empfehlung	39
8 Anhang	41
9 Referenzen	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	17
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Eigenschaften der kommerziell erhältlichen 90-Y Produkte	11
Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	15
Table 4.1-1: comparative studies for efficacy of SIRT for the treatment of HCC	22
Table 4.1-2: uncontrolled studies for safety of the efficacy of SIRT for the treatment of HCC	23
Table 4.1-3: comparative studies for efficacy of SIRT for the treatment of mCRC	25
Table 4.1-4: uncontrolled studies for safety of SIRT for mCRC	27
Table 5-1: evidence profile for comparative efficacy and safety for SIRT (TheraSphere®) for HCC	32
Table 5-2: evidence profile: comparative efficacy and safety of SIRT (SIR –Spheres®) for mCRC	33
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage für die Behandlung vom HCC mit SIRT (TheraSphere®)	39
Tabelle 7-2: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage für die Behandlung vom mCRC mit SIRT (SIR-Spheres®)	39

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) stellt eine Behandlungsoption für PatientInnen mit primären und sekundären Lebermalignomen dar. Darunter fallen zahlreiche Tumore, wie etwa hepatozelluläre Karzinome (HCC) oder Metastasen von Kolorektalkarzinomen (CRC), neuroendokrinen Tumoren und von Brustkrebs. Bei SIRT werden Radionuklide (z.B. Jod-131, Rhenium-188, Yttrium-90) gezielt in die Leberarterie gespritzt. Für Yttrium-90 stehen zwei kommerziell erhältliche Produkte zur Verfügung, wobei das Radionuklid an kleine Kügelchen, sogenannte Mikrosphären, gebunden ist, die entweder aus Kunstharz (SIR-Spheres®) oder Glas (TheraSphere®) bestehen. Aufgrund der unterschiedlichen Blutversorgung von Tumor und normalem Lebergewebe gelangen diese Kügelchen direkt in den Tumor, bleiben dort stecken und bestrahlen den Tumor gezielt.

Die Fragestellungen, die im Rahmen dieser Review bearbeitet wurden, waren, ob SIRT unter Verwendung von 90-Yttrium-Mikrosphären im Vergleich zu anderen Therapieoptionen eine sichere und wirksame Behandlung für nicht-resezierbare und nicht mit lokal kurativen Verfahren behandelbare HCCs und in die Leber metastasierte Kolorektalkarzinomen (mCRC) ist.

Methode

Durch eine systematische Literatursuche, eine unsystematische Handsuche sowie durch von den Herstellern und dem Einreicher übermittelte Literatur, wurden insgesamt 900 Referenzen identifiziert. Einschlusskriterien für Wirksamkeit waren kontrollierte, prospektive Studien, für Sicherheit wurden auch prospektive Studien mit einer Patientenzahl von ≥ 50 berücksichtigt.

Ergebnisse

2 Studien, die beide TheraSphere® verwendeten, wurden zur Wirksamkeit von SIRT bei HCCs gefunden. In einer Studie zeigte sich ein verbessertes medianes Gesamtüberleben für PatientInnen der SIRT-Gruppe, wobei dieser Unterschied aber durch unterschiedliche Ausgangskriterien der beiden Gruppen erklärt werden kann. Eine zweite Studie, mit insgesamt 28 PatientInnen, fand teilweise verbesserte Ergebnisse für auf die Lebensqualität bezogene Endpunkte.

Zur Wirksamkeit von SIRT bei mCRC wurden 3 randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, die alle Angaben zu SIR-Spheres® machten. Allerdings erschweren abweichende Resultate, zusätzlich verabreichte Therapien und unterschiedliche Vergleichsinterventionen die Einschätzung des Behandlungseffektes.

Daten nur zur Sicherheit wurden aus insgesamt 8 Studien extrahiert, wobei angemerkt werden soll, dass eine sorgfältige PatientInnenauswahl maßgeblich für eine sichere Behandlung mit SIRT ist. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil dieser Intervention als akzeptabel zu bezeichnen.

SIRT: Radionuklide in Leberarterie

bei Verwendung von Yttrium-90: 2 Produkte kommerziell erhältlich: SIR-Spheres®, TheraSphere®

Fragestellungen: SIRT für hepatozelluläres Karzinom und Lebermetastasen von Kolorektalkarzinomen

insgesamt 900 Referenzen

2 Wirksamkeitsstudien für TheraSphere®

3 RCTs für Wirksamkeit von SIR-Spheres®

für Sicherheit, weitere 8 Studien

Schlussfolgerung und Empfehlung

**derzeit keine Aufnahme
in Leistungskatalog von
TheraSphere®
empfohlen**

Anhand der gefundenen Evidenz zu TheraSphere® bei HCC können derzeit keine endgültigen Aussagen zu Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Therapieoptionen gemacht werden. Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit daher nicht empfohlen.

**für SIR-Spheres®,
Hinweise, dass wirksam
bei mCRC, mit
Einschränkungen
empfohlen**

Anhand der gefundenen Evidenz liegen Hinweise vor, dass SIR-Spheres® für mCRC wirksamer und gleich sicher wie andere Therapieoptionen ist. Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird daher mit Einschränkungen empfohlen, wobei eine Re-Evaluation 2015 durchgeführt werden sollte.

Executive Summary

Background and research question:

Selective internal radiotherapy (SIRT) is a treatment option for patients with primary and secondary liver malignancies, such as hepatocellular carcinomas (HCC) or metastases from colorectal cancer (mCRC), neuroendocrine tumours or breast cancer. This technique involves the injection of radionuclides (e.g. iodine-131, rhenium-188, yttrium-90) directly into the liver artery. If yttrium-90 is used, small particles the so called microspheres are used to deliver the radioactive substance. Two yttrium-90 products are commercially available: resin-microspheres (SIR-Spheres®) and glass-microspheres (TheraSphere®). Due to differing blood supply of healthy liver tissue and tumour, the microspheres lodge directly in the tumour and can deliver radiation predominantly to the tumour.

The research question of this review was whether SIRT using yttrium-90 microspheres is an efficacious and safe therapy in comparison to other treatment options for non-resectable, non-ablatable HCCs and mCRC.

Methods:

A systematic literature search, in addition to a hand search and literature provided by the manufacturers as well as the applicant resulted in 900 references overall.

Inclusion criteria for efficacy were prospective controlled trials and for safety prospective studies with ≥ 50 patients

Results:

2 studies, both reporting on TheraSphere®, were included for efficacy of SIRT for the treatment of HCC. One trial showed improvements in median overall survival for the SIRT group, but this might be explained due to different baseline characteristics of the two groups. Another study, which included 28 patients, showed only partly improved results for quality-of-life

For efficacy of SIRT for mCRC, 3 randomized controlled trials, all using SIR-Spheres®, were included but a judgment on efficacy was hampered as results deviated, different comparators were used and additional therapies were allowed.

Data on safety was considered in 8 studies overall. It seems that careful patient selection is crucial for a safe treatment with SIRT. Overall, the safety profile of this intervention is acceptable.

Conclusion and recommendation

The evidence for TheraSphere® for the treatment of HCC does not currently allow a definite statement on efficacy. An inclusion in the catalogue of benefits is not currently recommended.

The evidence indicates that treatment of mCRC with SIR-Spheres® is more efficacious and as safe as other treatment options. An inclusion in the catalogue of benefits is therefore recommended with restrictions and a re-evaluation should be conducted in 2015.

SIRT: radionuclides injected directly into liver artery

2 yttrium-90 products commercially available: SIR-Spheres®, TheraSphere®

research question: SIRT for hepatocellular carcinoma, liver metastases from colorectal cancer

overall 900 references

2 efficacy studies for TheraSphere®

3 for SIR-Spheres®

for safety another 8 studies included

TheraSphere® not currently recommended

SIR-Spheres® for mCRC recommended with restriction

1 Technologie

1.1 Hintergrund

1.1.1 Primäre Leberkarzinome

Unter primären Leberkarzinomen werden unterschiedliche Tumorentitäten wie etwa das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das Cholangiokarzinom verstanden. Das HCC ist aber bei Weitem der häufigste bösartige Tumor des Lebergewebes und ist weltweit die dritthäufigste Ursache von krebbsbedingten Todesfällen [1]. Risikofaktoren sind unter anderem Hepatitis B und C, Leberzirrhose und Alkoholismus [1, 2]. Männer erkranken im Schnitt 3,7 Mal häufiger an HCC als Frauen, wobei das mittlere Diagnosealter zwischen 50 und 60 Jahren liegt [1]. 2008 wurden in Österreich insgesamt 785 PatientInnen mit Leberkrebs diagnostiziert [3].

Da mit HCCs keine spezifischen Symptome einhergehen und die Leber auch eine große funktionelle Reserve besitzt, werden HCCs normalerweise erst in einem späten Krankheitsstadium entdeckt. Die durchschnittliche Überlebensdauer nach Diagnosestellung beträgt daher 6 bis 20 Monate [1] und die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 3%-5% [4]. Um Prognosen für individuelle PatientInnen treffen zu können, stehen mehrere Systeme (z.B. TNM-System, Okuda-System, CLIP-Score) zur Verfügung, wobei aber keines davon allgemein anerkannt ist. Nichtsdestotrotz inkorporieren alle vier Systeme gemeinsame Kriterien: Schweregrad der Erkrankung, Tumorgöße, Ausdehnung des Tumors in benachbarte Strukturen und das Vorhandensein von Metastasen [5].

Wenn der Tumor auf die Leber beschränkt ist und die Leberfunktion ausreichend ist, dann steht mit der chirurgischen Entfernung eine potentiell kurative Therapie zur Verfügung [4]. Bei eingeschränkter Leberfunktion, wäre eine Lebertransplantation, die ebenfalls eine Heilung erlauben könnte, die Therapie der Wahl. Allerdings sind zahlreiche HCCs aufgrund der Größe des Tumors, der Lokalisation, der Anzahl der Tumore, oder aufgrund einer eingeschränkten Leberfunktion bzw. eines eingeschränkten Allgemeinzustandes häufig bei Diagnosestellung nicht mehr resektabel [2].

Therapieoptionen für nicht-resezierbare HCCs sind lokale nicht-chirurgische Methoden wie Ablationstechniken oder embolisierende Verfahren. Radiofrequenzablation (RFA) und die perkutane Injektion von Ethanol gehören zu der ersten Kategorie. Bei diesen Techniken werden Tumorzellen entweder durch thermische Einwirkung (RFA) oder durch Chemikalien (Ethanolinjektion) zerstört. RFA wird normalerweise nur bei singulären Tumoren, die einen Durchmesser von <4 cm aufweisen, eingesetzt [6].

Bei multiplen Tumorherden und bei größeren Tumoren, werden embolisierende Verfahren angewandt. Dabei werden embolisierende Partikel mit (transarterielle Chemoembolisation) oder ohne (blande Embolisation) Chemotherapie, oder ein mit radioaktiven Teilchen beladenes Kontrastmittel (I-131 Lipiodol) direkt in die Leberarterie gespritzt [2], von wo sie in den Tumor gelangen. Das häufigste Verfahren ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die vor allem bei großen Tumoren, die nicht mehr mittels RFA behandelt werden können, eingesetzt wird [7].

hepatozelluläres Karzinom (HCC) ist 3. häufigste Ursache von krebbsbedingten Todesfällen

Risikofaktoren: Hepatitis, Alkohol...

HCCs meist erst in spätem Stadium entdeckt

durchschnittliche Überlebensdauer: 6 -20 Monate

potentiell kurative Therapie wie Operation und Lebertransplantation nur selten möglich

Therapieoptionen sind dann: lokale, nicht-chirurgische Methoden oder embolisierende Verfahren

bei multiplen Herden in der Leber am häufigsten transarterielle Chemoembolisation

Systemische Chemotherapien haben bei der Behandlung von HCCs keinen großen Stellenwert, da sie zum einen selbst lebertoxisch sind und zum anderen diese Tumore häufig gar nicht auf Chemotherapie ansprechen [1]. Mit dem zielgerichteten Arzneistoff Sorafenib steht allerdings seit einigen Jahren eine systemische Therapie zur Verfügung, die für jene PatientInnen geeignet ist, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes, der Größe des Tumors oder durch das Vorhandensein von Metastasen nicht mehr chirurgisch behandelt werden können [2].

1.1.2 Lebermetastasen

Kolorektalkarzinome bilden in 50% Lebermetastasen

Zahlreiche primäre Karzinome, wie zum Beispiel Brustkrebs, neuroendokrine Tumore oder Melanome, können in die Leber metastasieren [4]. Ein Tumor, der in 50% aller Erkrankten in die Leber metastasiert ist das Kolorektalkarzinom (CRC). Da CRC der dritthäufigste Tumor bei Frauen und der vierthäufigste bei Männern ist, sind Lebermetastasen von CRC sehr häufig [4]. Die 5-Jahresüberlebensrate für PatientInnen mit in die Leber metastasiertem CRC (mCRC) beträgt weniger als 5% [4].

bei inoperablen Lebermetastasen ist systemische Chemotherapie Standardbehandlung

PatientInnen mit auf die Leber beschränkten Metastasen, können durch die chirurgische Entfernung der Absiedelungen geheilt werden [8]. Wegen der Tumorgroße, der Lokalisation oder der Leberfunktion ist eine Operation aber, ähnlich wie bei HCCs, nur in weniger als 10% der Erkrankten möglich. Die Standardbehandlung in diesem palliativen Setting ist dann eine systemische Chemotherapie, wobei Kombinationstherapien vor einzelnen Chemotherapeutika bevorzugt werden (z.B. FOLFOX = Oxaliplatin, Leucovorin, 5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabine, FOLFIRI = Irinotecan, Leucovorin, 5-FU, Capecitabine) [9]. Lokale Verfahren wie RFA oder eine hepatische arterielle Chemotherapie (HAC) stehen dann als Alternativen zur Verfügung. Bei HAC werden Chemotherapeutika direkt in die Leberarterie gespritzt, wodurch im Tumor eine deutliche höhere Konzentration des Chemotherapeutikums erreicht werden kann, als bei systemischer Chemotherapie. Um das Fortschreiten der Erkrankung außerhalb der Leber zu verzögern, kann HAC aber auch in Kombination mit systemischer Chemotherapie verabreicht werden [8].

andere Methoden: hepatische arterielle Chemotherapie

1.2 Beschreibung der Leistung

SIRT = Radionuklide direkt in Leberarterie

Die „Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)“, oder auch Radioembolisation genannt, ist eine nuklearmedizinische Therapie mittels derer bösartige Lebertumore spezifisch bestrahlt werden können. Dabei werden Radionuklide, wie zum Beispiel Yttrium-90 (Y-90), Jod-131 oder Rhenium-188 [10] gezielt in die Leberarterie gespritzt. Diese Verfahren beruhen darauf, dass Lebertumore und normales, gesundes Lebergewebe durch unterschiedliche Blutgefäße versorgt werden: während normales Lebergewebe überwiegend aus der Pfortader gespeist wird, sind Tumore über die Leberarterie mit dem Gefäßsystem verbunden [8, 11].

2 kommerziell erhältliche Produkte mit Y-90: SIR-Spheres®, TheraSphere®

Für das Radionuklid Y-90, stehen derzeit zwei kommerziell erhältliche Produkte zur Verfügung (siehe Tabelle 1.2-1). Bei beiden ist das Radionuklid an kleinste Kügelchen (sogenannte Mikrosphären) gebunden, wobei diese Kügelchen entweder aus Kunstharz (SIR-Spheres®) oder Glas (TheraSphere®) bestehen. Diese werden dann entweder mittels eines Katheters durch die

Leiste, oder durch einen permanent implantierten Leberport, in die Leberarterie eingebracht [12], gelangen so direkt in das Tumorgewebe und bleiben dort „stecken“ [11, 13].

Da die von ⁹⁰Y abgegebene Strahlung nur eine sehr geringe Reichweite (ca. 2,5 mm) hat, wird bei SIRT, im Gegensatz zu herkömmlichen, externen Bestrahlungstechniken, einerseits eine wesentlich höhere Herddosis direkt an die Tumorzellen verabreicht und andererseits das normale Lebergewebe geschont [11]. Voraussetzung dafür ist allerdings eine exakte Positionierung des Katheters und eine prä-therapeutische Dosimetrie, um eine Verschleppung der radioaktiven Mikrosphären in Organe außerhalb der Leber auszuschließen (siehe weiter unten).

durch Anreicherung im Tumor kann höhere Strahlung abgegeben werden, normales Gewebe wird geschont

Tabelle 1.2-1: Eigenschaften der kommerziell erhältlichen ⁹⁰Y Produkte [4, 10, 11]:

Produktname	SIR-Spheres®	TheraSphere®
Material	Kunstharz	Glas
Durchmesser (µm)	20 - 60	20 - 30
Aktivität/Mikrosphäre (Becquerel)	50	2,500
Anzahl der Partikel/Anwendung	40-60 Millionen	1,2-8 Millionen
applizierte Aktivität	abhängig von Körperoberfläche und Tumolvolumen	abhängig vom Zielvolumen des behandelten Gefäßterritoriums
Maximal Dosis (Giga Becquerel)	3	20
Zulassung in Europa	ja	ja

2 Produkte: SIR-Spheres®, TheraSphere®

Beide Produkte sind in Europa zur Behandlung primärer und sekundärer Lebermalignome zugelassen [10]. In den USA, sind SIR-Spheres® in Kombination mit adjuvanter HAC mit Floxuridine für die Behandlung von nicht-resezierbaren Lebermetastasen von CRC seit 2002 zugelassen [14]. TheraSphere® sind unter der „Humanitarian Device Exemption“ für die Strahlentherapie und für die neoadjuvante Therapie (= vor Operation) bei PatientInnen mit nicht-resektablen HCCs seit 1999 zugelassen [15]. Die Ausnahmezulassung wurde im Jänner 2007 auf PatientInnen mit Pfortaderthrombose ausgeweitet [16].

zugelassen in Europa und USA

Grundvoraussetzungen für die Behandlung mit SIRT sind eine adäquate Leberfunktion (z.B. Bilirubin ≤2mg/dl, Transaminasen <5 x der oberen Normgrenze) und keine signifikante Metastasierung außerhalb der Leber [10]. Zusätzlich sollte eine detaillierte Anamnese erhoben werden, da chemotherapeutisch vorbehandelte PatientInnen höhere Komplikationsraten aufweisen [17, 18]. Aufgrund des höheren embolischen Potentials der *Kunstharz*kügelchen, stellt eine Pfortaderthrombose eine relative Kontraindikation für die Behandlung von SIR-Spheres® dar [4, 10], nicht jedoch für TheraSphere®. Um strahlungsbedingte Schäden an Organen außerhalb der Leber zu verhindern, müssen von den Leberarterien ausgehende Gefäße, die zum Beispiel den Magen, oder die Gallenblase versorgen, vor der Behandlung mit SIRT verschlossen werden [4, 11, 13]. Ebenso gilt sicherzustellen, dass die Lunge nicht übermäßiger Strahlung ausgesetzt wird.

Patientenselektion für SIRT

Voraussetzungen für SIRT können daher wie folgt zusammengefasst werden:

- ✿ nicht-resezierbare, auf die Leber beschränkte, primäre oder sekundäre maligne Lebertumore
- ✿ Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten
- ✿ adäquate Leberfunktion
- ✿ guter Allgemeinzustand
- ✿ Ausschluss einer Pfortaderthrombose (SIR-Spheres®)
- ✿ Strahlungsbelastung der Lunge bei Kunstharz-Mikrosphären ≤ 20 Gray, bei Glas-Mikrosphären ≤ 30 Gray [19-21].

eingehende prä-interventionelle Diagnostik vor SIRT nötig

Das heißt, das vor der SIRT Behandlung zahlreiche, diagnostische Maßnahmen nötig sind: die Leberfunktion wird mittels laborchemischer Untersuchungen erhoben [11]; eine Computertomographien und /oder Magnetresonanztomografie zur Beurteilung der Tumorausdehnung, der extrahepatischen Metastasierung und zum Ausschluss einer Pfortaderthrombose sind entscheidend, um SIRT sicher verabreichen zu können [22]. Des Weiteren muss eine Angiografie durchgeführt werden, um die anatomische Gefäßsituation darzustellen. Damit wird die gezielte Verabreichung der radioaktiven Mikrosphären in die Leber garantiert, indem Gefäße, die den Magen-Darmtrakt versorgen, verschlossen werden. Danach muss durch radioaktiv-markierte Partikel (Technetium-99-markierte Albuminpartikel), das Ausmaß der für die Lunge zu erwartende Strahlenbelastung simuliert werden [4, 22].

über Katheter werden Kügelchen in Leberarterie gespritzt

Liegen danach keine Kontraindikationen für SIRT vor, wird unter fluoroskopischer Kontrolle und meist über die Leiste ein Katheter in die Leberarterie geführt und die Mikrosphären injiziert [23]. Normalerweise ist SIRT eine einmalige Behandlung, aber PatientInnen mit HCCs und einer beeinträchtigten Leberfunktion können auch mehrfach behandelt werden [22]. Die Prozedur dauert in etwa 30 Minuten und obwohl der Eingriff auch ambulant durchgeführt werden kann [11, 23, 24], bleiben PatientInnen in Österreich und Deutschland normalerweise 48 Stunden in stationärer Behandlung [20].

stationärer Aufenthalt für ca. 2 Tage

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass für die Indikationsstellung, für die vorbereitenden Untersuchungen und für den Eingriff selbst, ein multidisziplinäres Expertenteam bestehend aus (interventionellen) RadiologInnen, NuklearmedizinerInnen, OnkologInnen und ChirurgInnen benötigt wird und SIRT damit eine ressourcenintensive Behandlung ist.

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

SIRT bei auf Leber beschränkte Malignome, Lebenserwartung ≥ 3 Monate

Wie bereits erwähnt, eignet sich SIRT für die Therapie von primären, als auch von sekundären Lebermalignomen bei PatientInnen mit auf die Leber beschränkten Tumoren und einer Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten [11, 25]. Neben den bereits erwähnten Tumoren (HCC, mCRC) fallen darunter noch zahlreiche andere Tumore, wie zum Beispiel Cholangiokarzinome oder Metastasen von Pankreaskarzinomen, Brustkrebs oder neuroendokrinen Tumoren [16, 26].

Für die beiden häufigsten bösartigen Tumore in der Leber (HCC und mCRC) gibt es zahlreiche unterschiedliche Indikationen.

Indikationen bei SIRT für HCCs sind:

- ✿ nicht-resektable, nicht mittels RFA behandelbare HCCs
- ✿ um die Wartezeit für eine geplante Lebertransplantation zu überbrücken („bridge-to-transplant“)
- ✿ um HCCs, die aufgrund ihrer Größen nicht den Transplantationskriterien entsprechen oder reseziert werden können, zu verkleinern und somit die Transplantation/operative Entfernung zu ermöglichen [7, 17, 23, 27].

Bei mCRC sind ebenfalls mehrere Indikationen möglich:

- ✿ nach Versagen einer Erstlinientherapie
- ✿ als Erstlinientherapie in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie
- ✿ als Salvagetherapie nach Versagen mehrerer Chemotherapiebehandlungen [25, 28].

SIRT ist daher, bis auf einige, wenige Ausnahmen (Downstaging), eine palliative Therapie. Relevante Endpunkte sind Lebensverlängerung, Verzögerung des Krankheitsfortschreitens (Progression) und die Verbesserung der Lebensqualität (QoL).

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Laut Einreichendem wird die Häufigkeit auf 20 Eingriffe pro Jahr geschätzt. Für den gesamtösterreichischen Kontext stehen keine Angaben zur Verfügung. Da für SIRT aber ein multidisziplinäres Team, sowie eine interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin benötigt werden, kann SIRT nur von entsprechend spezialisierten Schwerpunktkrankenhäusern durchgeführt werden.

Kostenangaben liegen keine vor, allerdings liefert die Literatur Hinweise, dass nur für das Produkt selbst, Kosten von etwa € 14,000.- erwartet werden können [20].

neben HCCs und mCRC auch für zahlreiche andere Lebertumore geeignet

zahlreiche, unterschiedliche Indikationen bei HCC ...

...und mCRC möglich

laut Einreichendem: 20 Anwendung/Jahr

keine Kostenangaben, aber Schätzungen ergeben ca. €14,000 nur für das Produkt

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Aus den an das Bundesministerium für Gesundheit eingereichten Unterlagen, ergibt sich folgende Forschungsfrage:

Ist SIRT mit 90-Y Mikrosphären bei PatientInnen mit inoperablem, nicht mit anderen lokal kurativen Verfahren (z.B. RFA) behandelbarem, primärem und sekundärem Leberkrebs wirksamer und sicherer als andere Therapieoptionen?

Aus den zahlreichen primären und sekundären Lebertumoren wurden zur Formulierung einer wissenschaftlichen Forschungsfrage die beiden am Häufigsten mit SIRT behandelten Entitäten ausgewählt¹:

1. Ist SIRT mit 90-Y Mikrosphären bei nicht-resezierbaren und nicht mit anderen lokal kurativen Verfahren (z.B. RFA) behandelbaren HCCs wirksamer (Überleben, Progression, Lebensqualität, Tumorresponse) und sicherer als TACE, HAC, Sorafenib oder bestmögliche, supportive Behandlungsmaßnahmen?
2. Ist SIRT mit Y-90 Mikrosphären bei nicht-resezierbaren und nicht mit anderen lokal kurativen Verfahren (z.B. RFA) behandelbaren Lebermetastasen von Kolorektalkarzinomen wirksamer (Überleben, Progression, Lebensqualität, Tumorresponse) und sicherer als systemische Chemotherapie, HAC oder bestmögliche, supportive Behandlungsmaßnahmen?

PIKO-Fragen

1. Wirksamkeit/Sicherheit von SIRT bei HCC

2. Wirksamkeit/Sicherheit von SIRT bei mCRC

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	nicht resezierbare, nicht lokal kurativen Verfahren zugängliche HCC/mCRC
Intervention	selektive interne Radiotherapie mit 90-Y Mikrosphären (± systemische Chemotherapie oder HAC)
Kontrollintervention	<p>HCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TACE, HAC • Sorafenib • bestmögliche, supportive Behandlungsmaßnahmen <p>mCRC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HAC • systemische Chemotherapie • bestmögliche, supportive Behandlungsmaßnahmen <p>Sicherheit: jegliche Vergleichsintervention</p>

¹ Bedingt durch die Heterogenität der Entitäten können aufgrund von methodischen Gründen und Machbarkeitsgründen nicht alle Indikationen im Rahmen einer einzigen wissenschaftlichen Forschungsfrage berücksichtigt werden

Outcomes (Zielvariablen)	Überleben Lebensqualität Progression Tumoransprechen Unerwünschte Nebenwirkungen
Studiendesign	Wirksamkeit: prospektive, kontrollierte Studien Sicherheit: prospektive, kontrollierte Studien, prospektive Studien mit ≥ 50 PatientInnen

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde im Zeitraum vom 28.-31.01.2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ Cochrane Central Register of Controlled Trials
- ✿ NHS-CRD-HTA (INAHTA)

Literatursuche ohne zeitliche Einschränkung: 852 Treffer

Die systematische Suche wurde ohne zeitliche Einschränkungen durchgeführt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 852 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie ist im Appendix angeführt.

Handsuche: 136 Arbeiten

Aus den von den Herstellern der beiden Produkte (SIR-Spheres®, TheraSphere®) übermittelten Informationen wurden weitere 9 relevante Publikationen identifiziert. Zusätzlich wurden 4 Referenzen vom Einreichenden des Vorschlags übermittelt und durch Handsuche wurden weitere 136 Arbeiten gefunden. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 900 Treffer vor.

insgesamt 900 Treffer

2.4 Literatursauswahl

Insgesamt standen 900 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursauswahl

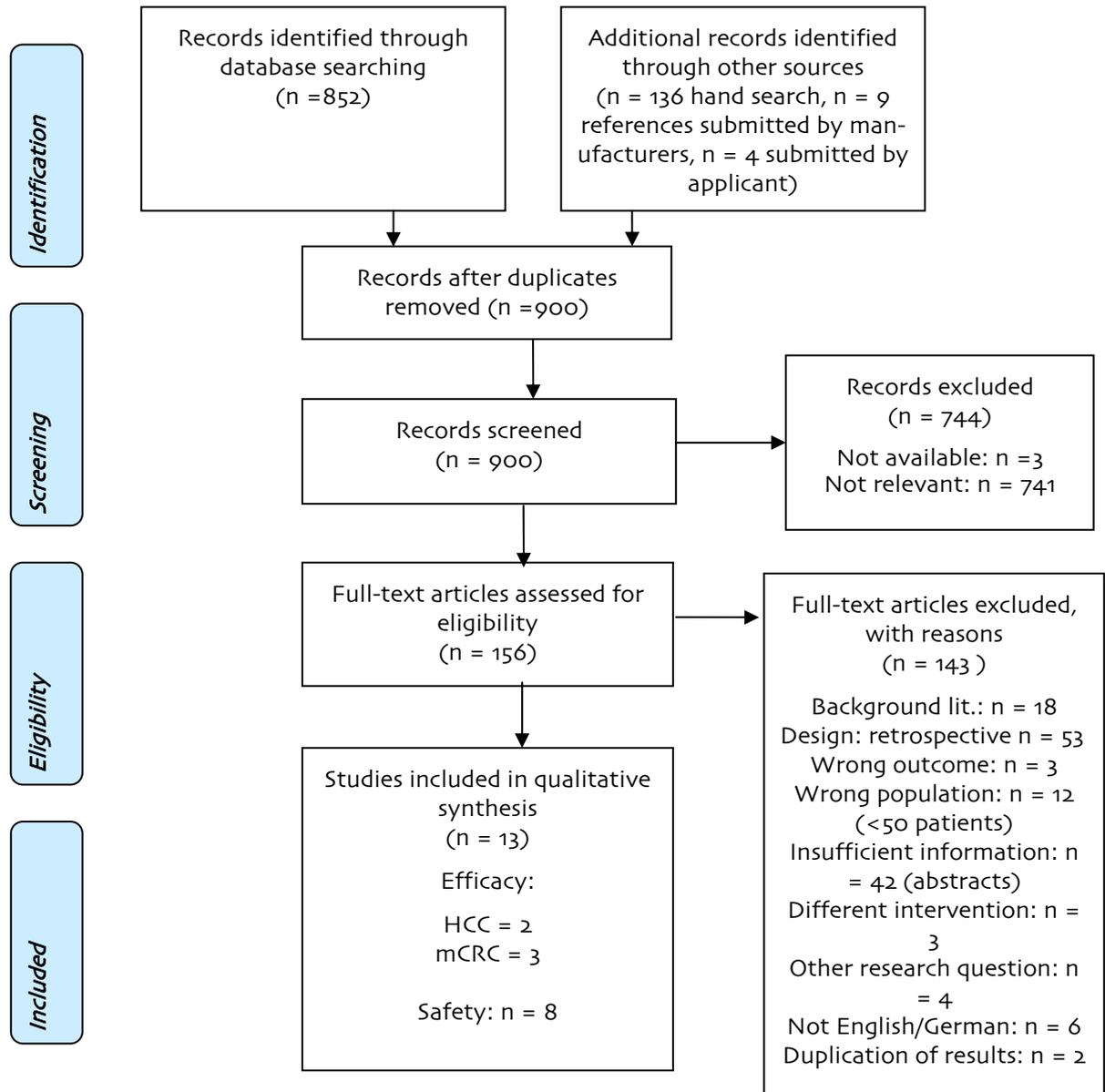


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [29].

Qualitätsbeurteilung der Studien

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Insgesamt wurden 13 Studien eingeschlossen [30-42]. Für die Wirksamkeit von SIRT bei HCC wurden 2 Studien, die ausschließlich TheraSphere® untersuchten, eingeschlossen [30, 31]; zur Sicherheit von SIRT bei HCC wurden 5 Studien [32-36] gefunden, wobei lediglich in einer Publikation SIR-Spheres® verwendet wurden [36].

insgesamt 13 Studien eingeschlossen

3 kontrollierte Studien, alle mit SIR-Spheres®, wurden für mCRC gefunden [37-39]. Angaben für Sicherheit bei mCRC wurden 3 Studien [40-42] entnommen; wobei 2 davon SIR-Spheres® [40, 41] und 1 [42] TheraSphere® verwendet hatten.

HCC

2 vergleichende, prospektive Studien, die beide TheraSphere® untersuchten, wurden für die Bewertung der Wirksamkeit identifiziert (siehe Tabelle 4.1-1) [30, 31].

2 prospektive, kontrollierte Studien für Wirksamkeit bei HCC

Die von Carr *et al.* [30] durchgeführte Studie besteht aus 2, während unterschiedlicher Zeiträume eingeschlossenen Patientenkohorten. Die Erste setzt sich aus 691 PatientInnen zusammen, die zwischen 1992 und 2000 mit TACE behandelt wurden. Die Gruppe, die mit TheraSphere® behandelt wurde, war zwischen 2000-2005 rekrutiert worden und umfasst 99 PatientInnen. In einer zweiten nicht randomisierten Studie [31] wurde QoL in insgesamt 28 PatientInnen erhoben.

Als Parameter für die in der Forschungsfrage definierten Outcomes wurden

berücksichtigte Endpunkte

- ✿ Überleben: medianes Gesamtüberleben (OS), Überlebensrate
- ✿ Progression: Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP)
- ✿ Tumoransprechen: Veränderung der Tumorgröße (partielle Remission (PR), komplette Remission (CR), Stabilisierung der Tumorerkrankung (SD), fortschreitende Erkrankung (PD))
- ✿ Lebensqualität (QoL)

- ✿ Nebenwirkungen (AEs)

gewählt.

Entscheidungs-relevante Endpunkte waren:

- ✿ OS
- ✿ TTP
- ✿ PR, CR, SD, PD
- ✿ QoL
- ✿ Nebenwirkungen: Grad ≥ 3 , therapiebedingte Todesfälle

Eine Verlängerung des OS und eine Verbesserung der QoL sind patientenrelevante Endpunkte. TTP ist von Bedeutung, wenn SIRT als „bridge-to-transplant“ verwendet wird und die Reduktion der Tumorgöße ist vor allem dann wichtig, wenn vormals inoperable Tumore, anschließend entfernt werden können.

mCRC:

3 RCTs für Wirksamkeit bei mCRC

3 randomisiert kontrollierte Studien (RCT) [37-39] wurden für die Wirksamkeit von SIRT bei mCRC gefunden, wobei in allen 3 Studien SIR-Spheres® eingesetzt worden waren. Bedingt durch das Naheverhältnis von einigen der Autoren zu dem Hersteller, können diese Studien im Wesentlichen als Industrie-finanziert bezeichnet werden. Die Studiencharakteristika und Ergebnisse sind in Tabelle 4.1-3. zusammengefasst.

Die eingeschlossene Patientenzahl betrug zwischen 21 [37] und 70 [38]. In 2 der Publikationen [37, 39] wurden SIR-Spheres® + systemische Chemotherapie mit Chemotherapie alleine verglichen, wohingegen die dritte Studie HAC [38] als Vergleichsintervention herangezogen hatte. Die Studienpopulationen zeigten teils unterschiedliche Charakteristika, da sowohl unbehandelte, als auch bereits behandelte PatientInnen untersucht worden waren. Das Vorhandensein von Metastasen außerhalb der Leber war ein eindeutiges Ausschlusskriterium in 2 Studien [38, 39]. Im Gegensatz dazu, wurden von *van Hazel et al.* aber auch PatientInnen mit extrahepatischen Metastasen inkludiert [37].

berücksichtigte Endpunkte

Als Parameter für die in der Forschungsfrage definierten Outcomes wurden

- ✿ Überleben: OS, Überlebensrate
- ✿ Progression: Zeit bis zur hepatischen Krankheitsprogression, (TTHP), TTP
- ✿ Tumoransprechen: CR, PR, SD, PD, Veränderung des Serum CEA
- ✿ QoL
- ✿ Nebenwirkungen

gewählt.

Entscheidungs-relevante Endpunkte waren:

- ✿ OS
- ✿ TTP
- ✿ PR, CR, SD, PD
- ✿ QoL
- ✿ Nebenwirkungen: Grad ≥ 3 , therapiebedingte Todesfälle

Eine Verlängerung des OS und eine Verbesserung der QoL sind patientenrelevante Endpunkte. TTP und Tumoransprechen sind zwar Surrogatparameter, allerdings lassen sich dadurch auch Aussagen zur Aktivität einer Therapie machen.

Sicherheit

Für die Sicherheit von SIRT bei HCCs wurden 5 Publikationen eingeschlossen [32-36] (siehe Tabelle 4.1-2). Mikrosphären aus Glas waren Gegenstand der Untersuchung in 4 Studien [32-35], die aus Kunstharz in nur einer [36]. Die Studiengröße betrug zwischen 71 [36] und 291 PatientInnen [33].

3 Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden zu Sicherheit von SIRT bei Lebermetastasen von CRCs gefunden [40-42] (siehe Tabelle 4.1-4). SIR-Spheres® wurde in 2 Studien [40, 41] und TheraSphere® in einer Studie [42] verwendet. Die Studiengröße variierte zwischen 50 [40] und 140 PatientInnen [41]. In allen Studien wurden mit Chemotherapie vorbehandelte PatientInnen eingeschlossen.

Sicherheit: zusätzlich 8 unkontrollierte Studien, 5 für HCC, 3 für mCRC

Table 4.1-1: comparative studies for efficacy of SIRT for the treatment of HCC

Author, Year [Reference]	Carr 2010 [30]	Steel 2004 [31]
Country	USA	USA
Sponsor	US National Institutes of Health	American Cancer Society
Study period	C: 1992 – 2000 I: 2000 - 2005	NR
I(ntervention)	glass microspheres	glass microspheres
Indication	unresectable HCC	unresectable HCC
Administration of intervention	median dose: NR; single dose TheraSphere, 30% received a 2 nd treatment	single dose TheraSphere
C(omparator)	TACE (125mg/m ² of body surface area cisplatin) + Gelfoam sponge particles/biospheres	HAC (cisplatin 125mg/m ² every 6 weeks)
Study design	open-label, cohort study	prospective, non-randomized study
Number of patients	790, I 99 vs C 691	28, I 14 vs C 14
Mean age of patients	NR	59
Patient characteristics	male: I 70% vs C 75% PVT: I 28% vs C 42%	male: I 64% vs C 79%
Inclusion	unresectable HCC, not amenable to RFA, hepatic transplantation	HCC
Exclusion	ECOG PS 0-1	current suicidal ideation, current psychosis, health too poor to complete questionnaire
Follow up (months)	NR	NR
Outcome		
Median survival	I 11.5 months (95%CI 8 – 16 months) vs C 8.5 months (95%CI 8 – 10 months), p< 0.05	NR
Survival rate	NR	NR
Tumour response measured by tumour area (criteria used)	WHO	-
	CR: I 3% vs C 5% PR: I 38% vs C 55% SD: I 35% vs C 29% PD: I 23% vs C 11%	NR
Median time to disease progression	NR	NR
QoL	NR	FACT-Hep instrument: 3 months follow-up: I vs C functional well-being (p<0.001), overall health-related quality of life (p<0.001) 6 months follow-up: I vs C: higher functional well-being (p<0.04)
Treatment related deaths	NR	NR
overall AEs	NR	NR
Grade 1-2	NR	NR
Grade ≥3	NR	NR
Notes	difference in survival may be explained by the selection of patients who had milder disease in the SIRT group	

Abbreviations used: PVT = portal vein thrombosis, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, NR = not reported, CI = confidence interval, WHO = World Health Organisation, FACT-Hep = Functional Assessment of Cancer Therapy- Hepatobiliary

Table 4.1-2: uncontrolled studies for safety of the efficacy of SIRT for the treatment of HCC

Author, Year [Reference]	Kulik 2008 [32]	Salem 2010 [33]	Hilgard 2010 [34]	Atassi 2008 [35]	Lau 1998 [36]
Country	USA	USA	Germany	USA	Hong Kong
Sponsor	MDS Nordion (grants to individual authors)	MDS Nordion (research support to individual authors)	NR	one author acts as an advisor to MDS Nordion	NR
Study period	NR	January 2004 – December 2008	November 2006 – March 2009	2001 - 2006	October 1992 – December 1995
Intervention	glass microspheres	glass microspheres	glass microspheres	glass microspheres	resin-based microspheres
Indication	HCC	unresectable HCC	unresectable HCC	unresectable HCC	unresectable HCC
Administration of intervention	median dose 134 Gy, 1-3 treatments	median dose 103 Gy, mean 1.8 treatments	mean dose 120 Gy, mean 1.5 treatments	NR	median dose 5.6 to 13 GY, 1 – 5 treatments
Study design	open-label, phase II	prospective longitudinal cohort study	observational cohort study	prospective safety study	prospective observational study
Number of patients	108	291	108	190	71
Mean age of patients (years)	69	65	65	NR	55 median
Patient characteristics	male: 69% PVT: 34% Child Pugh A/B: 54%/27%	male: 77% PVT: 43% previously treated: 13% Child Pugh A/B: 45%/52%	male: 80% PVT: 31% previously treated: 38% Child-Pugh A: 77% BCLC stage B/C: 47%51%	NR	male: 87% men previously treated: 28%
Inclusion	ECOG ≤2	ECOG ≤2, extrahepatic disease, portal vein thrombosis	HCC of BCLC C tumour stage, or with BCLC A/B if not eligible for selective TACE, (ECOG ≤2)	ECOG 0-3	Karnofsky PS >70%
Exclusion	significant extrahepatic disease	NR	extrahepatic disease	life expectancy <3 months	extrahepatic disease
Follow up (months)	NR	31 months	NR	laboratory follow-up >300 days	NR
Outcomes					
Median survival (months)	193 – 670 days (dependent on presence of portal vein thrombosis/location of portal vein thrombosis, presence of cirrhosis)	2.5 months to 47.4 months (dependent on staging based on UNOS, Child-Pugh, PVT, tumour stage)	16.4 months (95%CI 12.1 months to NR)	NR	9.4 months (range 1.8 to 46.4 from diagnosis)
Survival rate (%)	NR	NR	at 1 year: 59%	NR	NR
Tumour response measured by tumour area (criteria used)	WHO	WHO	RECIST	-	-

Author, Year [Reference]	Kulik 2008 [32]	Salem 2010 [33]	Hilgard 2010 [34]	Atassi 2008 [35]	Lau 1998 [36]
	PR 42% CR: 0% SD: 35% PD: 23%	overall response rate: 42%	30/60/90 days after treatment: CR or PR: 3%/10%/16% SD: 90%/80%/74% PD: 7%/10%/10%	NR	NR
Median time to disease progression	NR	7.9 months (95% CI 6.0 to 10.3 months)	10.0 months (95% CI 6.1-16.4 months)	NR	NR
QoL	NR	NR	NR	NR	NR
Treatment-related deaths (%)	1% (1/108)	0%	0%	0%	1% (1/71)
AEs overall	with/without cirrhosis: elevated bilirubin: 40%/4% ascites: 18%/4% hepatic encephalopathy: 4%/0%	NR	NR	symptomatic and asymptomatic toxicities: 15%	low grade fever 14% nausea/vomiting/abdominal pain: 17%
Grade 1 – 2	NR	fatigue: 57% diarrhoea/nausea/vomiting/abdominal pain/anorexia: 2% - 23% elevated liver enzymes: 55% - 77%	fatigue syndrome: 61% abdominal pain: 56%	NR	NR
Grade ≥3	with/without cirrhosis: elevated bilirubin: 2% - 26%/0% - 4% ascites: 15%/4% hepatic encephalopathy: 1%/- ascites: 4%/-	elevated liver enzymes: 4% - 19%	lymphopenia: 11-60% bilirubin toxicities: 3-20%	elevated liver enzymes: 2%- 7%	0%
Notes		34% received treatment with curative intent after SIRT	AEs grade 3/4 depending on values at baseline		6% (4/71) became resectable

Abbreviations used: Gy = Gray, PVT = portal vein thrombosis, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = Performance Status, BCLC = Barcelona Liver Cancer Clinic NR = not reported, CI = confidence interval, WHO = World Health Organisation, UNOS = United Network for Organ Sharing, RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, HRQL = health related quality of life

Table 4.1-3: comparative studies for efficacy of SIRT for the treatment of mCRC

Author, Year [Reference]	Van Hazel 2004 [37]	Gray 2001 [38]	Hendlisz 2010 [39]
Country	Australia	Australia	Belgium
Sponsor	Sirtex Medical Limited	Sirtex Medical Limited	Sirtex Medical Limited
Study period	NR	1991 - 1997	December 2004 – November 2007
Intervention	resin microspheres + systemic chemotherapy (5-fluorouracil 425mg/m ² /day + leucovorin 20 mg/m ² /day for 5 consecutive days every 4 weeks)	resin microspheres + HAC (12 day cycles 0.3 mg/kg/day floxuridine for 18 cycles)	resin microspheres + systemic chemotherapy (5-fluorouracil 225mg/m ² /days for 14 consecutive days, followed by 5-fluorouracil 300mg/m ² /day for 14 days every 3 weeks)
Tumour stage	1 st line therapy	1 st - 2 nd line therapy	salvage therapy
Administration of intervention	single dose of resin microspheres, mean activity 2.25 GBq, transfemoral catheter	single dose of resin microspheres, mean activity 2.16 GBq, delivered by a permanent hepatic port	single dose of resin microspheres, median activity 1.79 GBq
Comparator	systemic chemotherapy (5-fluorouracil 425mg/m ² /day + leucovorin 20 mg/m ² /day for 5 consecutive days every 4 weeks)	HAC (12 day cycles of 0.3 mg/kg/day floxuridine for 18 cycles)	systemic chemotherapy (5-fluorouracil 300mg/m ² /days for 14 consecutive days every 3 weeks)
Study design	RCT, phase II	RCT, phase III	RCT, open-label, phase III
Number of patients randomized	21, I 11 vs C 10	70, I 36 vs C 34	44, I 21 vs C 23
Mean age of patients (years)	I 64 vs C 65	I 59 vs C 62	I 62 vs C 62
Patient characteristics	male: I 91% vs C 80% extrahepatic metastases: I 18% vs C 30%	male: I 78% vs C 76% previous chemotherapy: I 15% vs C 14%	male: I 48% vs C 78% previous chemotherapy: I 100% vs C 100%
Inclusion	liver metastases from CRC ± extrahepatic disease not treatable with resection or locally ablative therapy, WHO performance status <3	liver metastases from CRC not treatable with resection or locally ablative therapy, WHO performance status <3, previous systemic chemotherapy for the treatment of metastases was allowed	liver metastases from CRC not treatable with resection or locally ablative therapy, resistant or intolerant to standard chemotherapy (FU, oxaliplatin, and irinotecan), ECOG PS<3,
Exclusion	previously treated metastases, cirrhosis, portal hypertension, central nervous system metastases	extrahepatic disease, previous radiotherapy to the liver, cirrhosis	extrahepatic disease, liver cirrhosis >Child-Pugh B, liver abscess, partial/total thrombosis of the portal vein, prior HAC with fluorouracil, floxuridine or other chemotherapeutic regimens
Median Follow up	NR	Minimum follow-up of 3.5 years	25 months
Results			
Median survival (months)	I 29.4 months vs C 12.8 months HR = 0.33 95%CI 0.12 to 0.91, p=0.025	I 17.0 months vs C 15.9 months HR = 1.41 95%CI 0.86 to 2.34, p= 0.18	I 10.0 months vs C 7.3 months HR = 0.92, 95%CI 0.47 to 1.78, p = 0.80
Survival rate (%)	NR	1 year: I 72% vs C 68% 2-years: I 39% vs C 29% 3-years: I 17% vs C 6% 5-years: I 3.5% vs C 0%	NR

Author, Year [Reference]	Van Hazel 2004 [37]	Gray 2001 [38]	Hendlisz 2010 [39]
Tumour response measured by tumour area (criteria used)	RECIST	non standardized criteria ²	RECIST
	CR: 1 0% vs C 0% PR: 1 73% vs C 0% SD: 1 27% vs C 60% PD: 1 0% vs C 40% Comparison between groups p<0.001	CR: 1 6% vs C 0% PR: 1 39% vs C 18% SD: 1 36% C 38% PD: 1 8% vs C 24% Difference between groups p=0.01	CR: 1 0% vs C 0% PR: 1 10% vs C 0% (p=0.22) SD: 1 76% vs C 35% (p=0.001) PD: 1 10% vs C 61% Non-evaluable: 1 5% vs C 4%
Tumour response measured by CEA	NR	CR: 1 42% vs C 26% PR: 1 31% vs C 21% SD: 1 6% vs C 29% PD: 1 3% vs C 18% ³	NR
Median time to hepatic disease progression (months)	NR	log-rank measured for tumour area: p<0.01 ⁴	1 5.5 months vs C 2.1 months HR = 0.38 95%CI 0.20 to 0.72; p = 0.003
Median time to tumour progression (months)	1 18.6 months vs C 3.6 months, p<0.0005	NR	1 4.5 months vs C 2.1 months HR = 0.51 95%CI 0.28 to 0.94, p = 0.03
QoL	at 3 months: patient reported (FLIC questionnaire): no differences between groups, p=0.96 Physician reported (Spitzer index): no difference, p=0.98	3-monthly intervals: self Assessment Scale by Priestmann and Baum: no significant differences between groups	NR
Treatment related deaths, % (number of events)	1 9% (1/11 pts) vs C 0% pts	0%	0%
Overall AEs	NR	NR	NR
Grade 1 – 2, %	NR	liver function tests (number of events): 1 300 vs C 207 nausea/diarrhoea: 1 44% vs C 32%	NR
Grade ≥3, %	overall (number of events): 1 13 vs C 5 cirrhosis: 1 9% vs C 0% nausea/vomiting/gastritis/diarrhoea/mucositis: 1 9% -36% vs C 10% granulocytopenia: 1 27% vs C 0%	overall (number of events): 1 23 vs C 23 elevated liver enzymes: 1 3 -39% vs C 0% 35% nausea/vomiting/diarrhoea: 1 0% vs C 3% Hb: 1 0% vs C 3%	overall 1 5% vs C 27%
Notes	once protocol treatment ceased, further cancer-specific treatment, including non-protocol chemotherapy, was allowed to best manage patient care	initially designed for 95 pts, but only 74 pts were enrolled, study therefore under-powered for original primary outcome (survival), changed to response and time to disease progression Once protocol treatment ceased, further cancer-specific treatment, including non-protocol chemotherapy was allowed	10 patients cross-over to SIR treatment, 6 patients from the control group received further therapies (cetuximab + chemotherapy, chemotherapy alone), 9 patients in the intervention group received further treatment (e.g. cetuximab + chemotherapy, chemotherapy alone)

Abbreviations used: GBq = Giga Becquerel, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = Performance Status, NR = not reported, CI = confidence interval, WHO = World Health Organisation, PS = performance status, RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, HR = Hazard ratio

² PR: decrease of tumour size ≥50%, CR: disappearance of all tumour lesions, PD: increase in cross-sectional tumour area, by 25% or more over the nadir, development of new lesions in the liver ; NC: decrease in tumour volume

³ CR: decrease in serum CEA into the normal range, PR: decrease of serum CEA by ≥50%

⁴ Measured as an increase in cross-sectional tumour area/volume by ≥25%, development of new liver lesions, increase in serum CEA by ≥25% over nadir

Table 4.1-4: uncontrolled studies for safety of SIRT for mCRC

Author, Year [Reference]	Cosimelli 2010 [40]	Chua 2010 [41]	Mulcahy 2009 [42]
Country	Italy	Australia	USA
Sponsor	SIR-Spheres provided by Sirtex	NR	one author acts as an advisor to MDS Nordion
Study period	May 2005 – August 2007	March 2006 - May 2009	2003 - 2007
Intervention	resin microspheres	resin microspheres	glass microspheres
Indication	salvage therapy	salvage therapy	salvage therapy
Administration of intervention	single dose, median activity 1.7 GBq	mean activity 1.8 GBq	mean number of treatments 1.9, median activity 2.37 GBy
Study design	prospective, multi-centre, phase II	prospective database collection	open-label, expanded use protocol
Number of patients	50	140	72
Mean age of patients (years)	64	64	61
Patient characteristics	male: 74% previous chemotherapy: 100%	male: 63% Previous chemotherapy: 94%	male: 65% previous chemotherapy: 94%
Inclusion	unresectable CRC liver metastases, limited extrahepatic disease, progressive liver disease following systemic standard chemotherapy, ECOG PS ≤2	unresectable CRC liver metastases, ECOG PS ≤2, prior/concomitant chemotherapy allowed	liver-dominant unresectable CRC metastases, ECOG PS ≤2
Exclusion	previous HAC	NR	significant extrahepatic disease, life expectancy <3 months
Median Follow-up	11 months	9 months	26.2 months
Outcome			
Median overall survival (months)	12.6 months (95%CI 7.0 to 18.3 months)	9 months (95%CI 6.4 to 11.3 months)	14.5 months (95%CI 9.6 to 21.9 months)
Survival rate (%)	1-year: 50% 2-years: 20%	1-year survival rate: 42% 2-year survival rate 22% 3-year survival rate 20%	5 year survival rate: 30% (from time of cancer diagnosis)
Tumour response measured by tumour area (criteria used)	RECIST CR 2% PR 22% SD 24% PD 44%	RECIST CR 1% PR 31% SD 31% PD 37%	WHO PR 40% SD 45% PD 15%
Median time to hepatic disease progression	2.8 months	NR	15.4 months (95% CI 5.4 to 18 months)
Median time to tumour progression	3.7 months (95%CI 2.6 to 4.9 months)	NR	NR
QoL	anxiety levels were significantly reduced (p<0.01) at 6 week follow-up	NR	NR
Treatment related deaths (%)	2 (4%) probably treatment related deaths	0	0
Overall AEs	NR	intestinal ulceration: 1%, abdominal pain: 14%	NR
Grade 1 -2	total: 22% leucocytosis: 2% jaundice/nausea/fatigue/fever/chronic pain: 2%-10% gastrointestinal ulcers: 4%	NR	fatigue/abdominal pain/nausea/fever/diarrhoea 4% - 61% gastrointestinal ulceration 1%
Grade ≥3	0%	NR	elevated liver enzymes: 6% - 13%

Author, Year [Reference]	Cosimelli 2010 [40]	Chua 2010 [41]	Mulcahy 2009 [42]
Notes	14 pts received subsequent chemotherapy, downstaging enabling resection 4%	34% had concomitant or post radioembolisation chemotherapy after SIRT Single factor for better response was chemo SIRT	

Abbreviations used: GBq = Giga Becquerel, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = Performance Status, NR = not reported, CI = confidence interval, WHO = World Health Organisation, RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

4.2 Wirksamkeit

HCC:

- 2 Studien mit TheraSphere®
- SIRT im Vergleich zu TACE in methodisch mangelhafter Studie
- Verlängerung des OS, schlechtere Ergebnisse für Tumoransprechen
- QoL Ergebnis aus Studie mit kleiner Studienpopulation: nur teilweise verbessert
- eingeschränkte Evidenz aus unkontrollierten Studien

2 Studien [30, 31] präsentierten Ergebnisse für mit Glas-Mikrosphären behandelte PatientInnen mit nicht-resezierbaren HCCs (siehe Tabelle 4.1-1) [30, 31]. Carr et al. [30] verglich in zwei hintereinander rekrutierten Patientengruppen, TheraSphere® mit TACE unter Verwendung von Cisplatin und embolisierenden Partikel. Das mediane OS war statistisch signifikant länger in der SIRT Gruppe (I 11,5 Monate vs. C 8,5 Monate, $p < 0,05$). Allerdings weist diese Studie, neben dem eigentlichen Studiendesign, methodische Schwächen auf, und auch die Autoren selbst, führen diesen Unterschied auf Differenzen in den Basiseigenschaften der Populationen zurück, da PatientInnen in der SIRT Gruppe eine mildere Ausprägungsform der Grunderkrankung aufwiesen. Das Tumoransprechen zeigte schlechtere Ergebnisse für die SIRT Gruppe.

QoL Endpunkte von Glas-Mikrosphären wurden in einer kleinen Patientengruppe (I 14 PatientInnen vs C 14 PatientInnen) im Vergleich zu HAC untersucht [31]. Sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität, als auch die funktionale Lebensqualität zeigten nach drei Monaten deutlich verbesserte Ergebnisse für die mit SIRT behandelten PatientInnen. Nach sechs Monaten war ein positiver Effekt nur noch für die funktionale Lebensqualität messbar ($p < 0,04$). Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Studienpopulation mit Einschränkungen zu bewerten.

Weitere Hinweise für die Wirksamkeit von SIRT bei HCC liefern 5 unkontrollierte Studien (siehe Tabelle 4.1-2) [32-36]. Aufgrund der Studiendesigns lassen sich daraus aber keine endgültigen Aussagen zur Wirksamkeit machen. Bei den Studien, die Glas-Mikrosphären untersucht hatten, zeigte das mediane OS mit 2,5 – 47 Monaten insgesamt eine ausgeprägte Schwankungsbreite und auch beim Tumoransprechen fanden sich Unterschiede. Diese Differenzen lassen sich aber insofern erklären, als dass heterogene Patientenpopulationen untersucht worden war (z.B. unterschiedliche Tumorstadien, ± extrahepatische Erkrankung). In der Studie [36], die SIR-Spheres® für HCC verwendet hatte, betrug das mediane OS 9,4 Monate.

mCRC:

Insgesamt wurden 3 RCTs mit SIR-Spheres® eingeschlossen [37-39]. 2 Studien, in denen der Großteil der Studienpopulation mit SIRT als Erstlinientherapie behandelt worden war, zeigten teilweise unterschiedliche Ergebnisse (siehe Tabelle 4.1-3) [37, 38]. In der von *van Hazel et al.* [37] durchgeführten Studie, die insgesamt nur 21 PatientInnen einschloss, war das mediane OS für mit SIRT+Chemotherapie behandelte PatientInnen im Vergleich zu Chemotherapie alleine, statistisch signifikant länger (HR=0,33, p=0,025). Im Gegensatz dazu, zeigten sich in der anderen Publikation keine besseren OS Ergebnisse für SIRT [38]. Bei anderen Endpunkten, wie Tumoransprechen und Zeit bis zur (hepatischen) Krankheitsprogression, waren dafür aber ähnliche Ergebnisse zu finden. Eine partielle Remission des Tumors war zum Beispiel häufiger mit SIR-Spheres® zu erzielen (I 39%-73% vs C 0%-18%) und die TTP war in beiden Studien signifikant besser. Bei auf QoL bezogenen Endpunkten waren keine Unterschiede zwischen SIRT und systemischer Chemotherapie/HAC zu erzielen. Daraus kann geschlossen werden, dass die zusätzliche Behandlung mit SIRT, wenn schon zu keiner Verbesserung, zumindest zu keiner Verschlechterung von QoL führt.

Allerdings soll festgehalten werden, dass die beiden untersuchten Studienpopulationen relativ klein waren. Außerdem entspricht die von *van Hazel et al.* [37] verwendete Chemotherapie (5-FU) nicht mehr heutigen Therapiestandards. Zusätzlich waren in beiden Studien, nach Abschluss der im Studienprotokoll definierten Behandlungen, weiterführende Therapien erlaubt. Auch wurden PatientInnen mit Metastasen außerhalb der Leber – was normalerweise ein Ausschlusskriterium für SIRT ist [10, 11, 20] – in einer der Publikationen untersucht [37]. Die Studie von *Gray et al.* [38] war darüber hinaus ursprünglich auf 95 PatientInnen ausgelegt. Nachdem aber nur 74 PatientInnen eingeschlossen werden konnten, war die Aussagekraft für den ursprünglich geplanten Hauptendpunkt (OS) zu niedrig, sodass die Hauptendpunkte auf Tumoransprechen und TTP geändert wurden.

Hendlish et al. [39] verglich SIR-Spheres® + 5-FU mit 5-FU alleine in mit Chemotherapie vorbehandelten/resistenten PatientInnen. Medianes OS war mit einem Unterschied von 2,7 Monaten nicht statistisch signifikant. Allerdings wurde, wie in den beiden anderen Studien [37, 38], eine deutliche Verbesserung der TTP gefunden. Kein Unterschied fand sich in Bezug auf partielle Remissionen des Tumors (p=0,22). Die Krankheitskontrollrate (= PR+SD) war jedoch im Kombinationsarm deutlich besser als in der Gruppe die Chemotherapie alleine bekam (p=0,001). Angemerkt werden soll aber, dass 10 PatientInnen der Chemotherapie Gruppe zu SIRT übergewechselt sind und insgesamt 15 PatientInnen mit weiteren Therapien behandelt worden wurden.

Eingeschränkte Hinweise auf die Wirksamkeit von SIRT bei Lebermetastasen stammen aus 3 unkontrollierten Studien (siehe Tabelle 4.1-4) [40-42]. Durch das Fehlen eines Vergleichsarms lassen sich daraus allerdings keine endgültigen Schlüsse zur Wirksamkeit ableiten. Insgesamt wurden 262 mit Chemotherapie vorbehandelte PatientInnen mit Kunstharz und Glasmikrosphären untersucht. Bei SIR-Spheres® [40, 41] schwankte das mediane OS zwischen 9 und 12,6 Monaten; TTP betrug etwa 4 Monate [40]. Komplettremissionen war nur sehr selten zu beobachten, Teilremissionen hingegen traten in 22% [40] bis 31% [41] auf. Eine Studie berichtete, dass sich Angstzustände nach 6 Wochen deutlich gebessert hatten [40]. In der Studie mit

insgesamt 3 RCTs bewerten SIR-Spheres® als Erstlinien- und als Salvagetherapie

2 Studien über Erstlinientherapie

unterschiedliche Vergleichsinterventionen

abweichende Ergebnisse für OS

ähnliche für Tumoransprechen und Krankheitsprogression

QoL: keine Unterschiede

aber:

Chemotherapie nicht mehr heutiger Standard,

zusätzliche Therapie erlaubt

Salvagetherapie 1 RCT

kein OS Unterschied, verbesserte TTP, bessere Kontrollraten

Wechsel zu SIRT-Gruppe war erlaubt

weitere, eingeschränkte Hinweise aus 3 unkontrollierten Studien

TheraSphere® bei mCRC [42] war das OS 14,5 Monate und eine PR war in 40% der PatientInnen zu beobachten.

4.3 Sicherheit

HCC:

**HCC: Grad 1-2 AEs in
77%**

**1% behandlungsbedingte
Todesfälle, häufigste AEs
Grad ≥3:
Leberfunktionsstörungen**

Nebenwirkungen zu SIRT bei primären Leberkarzinomen sind nur aus unkontrollierten Studien verfügbar (siehe Tabelle 4.1-2). In den 4 Studien [32-35] mit Glas-Mikrosphären waren leichte AEs (Grad 1 + 2) in bis zu 77% [33] aller PatientInnen zu beobachten. Zu den Häufigsten gehörten erhöhte Leberenzyme, Müdigkeit und abdominelle Schmerzen. Eine Studie berichtete, dass von 108 PatientInnen 1 PatientIn (d.h. 1%) an durch die Intervention verursachten Nebenwirkungen verstarb [32]. Die häufigsten AEs Grad ≥3 waren Leberfunktionsstörungen, die in 2% -26% beobachtet wurden. Diese Unterschiede lassen sich allerdings durch unterschiedliche PatientInnencharakteristika erklären (z. B. ± Leberzirrhose). In einer Studie entwickelten 11% - 60% aller PatientInnen eine Lymphopenie [34].

Die Studie von *Lau et al.* [36] untersuchte als einzige Studie Kunstharz-Mikrosphären. Auch hier wurde 1 (=1%) behandlungsbedingter Todesfall beobachtet. Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen traten insgesamt in jeweils 17% auf; schwere Nebenwirkungen (Grad ≥3) wurden nicht berichtet.

mCRC:

**mCRC: AEs aus
insgesamt 6 Studien**

**Grad≥3
Leberfunktionsstörungen
am Häufigsten**

**weitere: Diarrhoe,
Übelkeit**

**unkontrollierte Studien:
2 behandlungsbedingte
Todesfälle durch Nieren-
/Leberversagen**

Insgesamt 6 Studien (3 RCTs, 3 unkontrollierte Studien) machen Angaben zu AEs bei SIRT-Therapie (Glas und Kunstharz) von mCRC (siehe Tabelle 4.1-3 und 4.1-4) [37-42], wobei bis auf in einer Studie [42], SIR-Spheres® verwendet wurden.

In den RCTs war 1 behandlungsbedingter Todesfall (=9%, 1/11 PatientInnen), verursacht durch eine Sepsis, aufgetreten [37]. Die häufigsten, schwerwiegenderen AEs waren Leberfunktionsstörungen, die in der SIRT Gruppe zwischen 3% und 39% zu beobachten waren (C 0% bis 35%). Weitere, nicht leberspezifische AEs Grad ≥3 waren Diarrhoe (I 18% vs C 10%) und Übelkeit/Erbrechen (I 9% vs C 10%). Da aber auch nicht im Studienprotokoll definierte Therapien erlaubt waren, ist es schwierig zwischen AEs zu differenzieren, die durch die in den Studie untersuchten Therapien verursacht wurden und jenen, die durch etwaige andere Chemotherapien zustande kamen.

In den unkontrollierten Studien mit SIR-Spheres® waren gastrointestinale Ulzerationen in maximal 4% der Studienpopulation aufgetreten. *Cosimelli et al.* [40] erwähnen 2, möglicherweise therapiebedingte Todesfälle: einen durch Nieren- und einen durch Leberversagen. AEs Grad ≥3 wurden nicht beobachtet, oder nicht berichtet.

In der einzigen Studie mit TheraSphere® [42] traten AEs Grad 1 + 2 AEs in bis zu 61% der PatientInnen auf. Die häufigsten AEs Grad ≥3 waren erhöhte Leberenzymwerte (13%).

5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [43]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ✿ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegenden Fragestellungen ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Da Daten zur Wirksamkeit von SIRT bei HCCs nur für TheraSphere® gefunden wurden, wurden auch für die Bewertung der Sicherheit nur jene Studien berücksichtigt, die Glas-Mikrosphären untersucht hatten. Für mCRC wurden hingegen nur Wirksamkeitsstudien für SIR-Spheres® gefunden, sodass für die Sicherheit ebenfalls nur Studien, die Kunstharz-Mikrosphären untersuchten, eingeschlossen wurden.

Insgesamt ist die Qualität der Evidenz für die Effektivität von TheraSphere® bei HCC sehr niedrig, die für Sicherheit gut. Die Qualität der Evidenz zur Wirksamkeit von SIR-Spheres® für mCRC ist insgesamt niedrig, die für Sicherheit gut.

**Qualität der Evidenz
nach GRADE**

Table 5-1: evidence profile for comparative efficacy and safety for SIRT (TheraSphere®) for HCC

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors	Strength of evidence
Outcome: median survival							
1/790	sequential cohort study	serious limitations ¹	-	yes	I (99 pts) 11.5 months vs C (691 pts) 8.5 months, p < 0.05	-	very low
Outcome: time to disease progression							
-	-	-	-	-	-	-	-
Outcome: tumour response							
1/790	sequential cohort study	serious limitations ¹	-	yes	CR: I 3% vs C 5% PR: I 38% vs C 55% SD: I 35% vs C 29% PD: I 23% vs C 11%	-	very low
Outcome: QoL							
1/28	prospective non-randomized	some limitations ²	-	yes	some improvements (HrQL and functional well-being) after 3 months after 6 months: only for functional well-being	sparse data	very low
Outcome (safety): treatment related deaths							
4/697	prospective, uncontrolled	no serious limitations	yes	yes	1%	-	good
Outcome (safety): adverse events grade ≥3							
4/697	prospective uncontrolled	no serious limitations	yes	yes	hepatic: 2% - 26% non-hepatic AEs: 1% - 60%	heterogeneous population	good

1 = baseline characteristics not balanced, patient recruitment during different time periods, follow-up period not reported

2 = no information whether investigators were blinded, possible selection bias, median follow-up not reported

Table 5-2: evidence profile: comparative efficacy and safety of SIRT (SIR –Spheres®) for mCRC

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Strength of evidence
Outcome 1st line: median survival							
2/91	RCTs	no serious limitations	no	yes	I 29.4 months vs C 12.8 months (95%CI 0.12 – 0.91, P=0.025) in 21 pts I 17 months vs C 15.9 months (95%CI 0.86 to 2.34), p=0.18) in 70 pts	sparse data/imprecise results, other confounding factors, underpowered for OS	low
Outcome salvage: median survival							
1/44	RCT	some limitations ¹	-	yes	I 10.0 months vs C 7.3 months (95%CI 0.47 to 1.78, p = 0.80)	sparse data/imprecise results, other confounding factors	very low
Outcome 1st-line: time to tumour progression							
1/21	RCT	no serious limitations	-	yes	I 18.6 months vs C 3.6 months, p<0.0005	sparse data, other confounding factors	low
Outcome salvage: time to tumour progression							
1/44	RCT	some limitations ¹	-	yes	I 4.5 months vs C 2.1 months, p=0.03	sparse data/imprecise results, other confounding factors	very low
Outcome 1st-line: tumour response							
2/91	RCTs	no serious limitations	yes	yes	CR: I 0-6% vs C 0% PR: I 39-73% vs C 0-18% SD: I 27-36% vs C 38-60% PD: I 0-8% vs C 24-40%	sparse data, other confounding factors, limited external validity	moderate
Outcome salvage: tumour response							
1/44	RCT	some limitations ¹	-	yes	CR: I 0% vs C 0% PR: I 10% vs C 0% SD: I 76% vs C 35% PD: I 10% vs C 61%	sparse data, other confounding factors	very low
Outcome 1st line: QoL							
2/91	RCTs	no serious limitations	yes	yes	no difference between I and C	sparse data, other confounding factors	moderate
Outcome salvage: QoL							
-	-	-	-	-	-	-	-
Outcome (safety): treatment related deaths							
3/135	RCTs	no serious limitations – serious limitations ¹	yes	yes	I 0% - 9% vs C 0%	other confounding factors	moderate- good
2/190	prospective, uncontrolled	no serious limitations	yes	yes	0% - 4%	-	good
Outcome (safety): adverse events grade ≥3							
3/135	RCTs	no serious limitations – some limitations ¹	yes	yes	hepatic: I 3% -39% vs C 0% - 35% extra-hepatic: 0% -36% vs C 0% - 10%	other confounding factors	moderate -good
1/50	prospective, uncontrolled	no serious limitations	-	-	hepatic: 0% non-hepatic: 0%	sparse data	moderate

I = unclear allocation concealment, no information about blinding of investigators, unclear ITT

6 Diskussion

Obwohl SIRT mit Y-90 Mikrosphären die älteste in der Literatur beschriebene transarterielle Therapie zur Behandlung von Lebertumoren ist, findet sie erst in den letzten Dekaden vermehrte Verbreitung [10]. Zwar können zahlreiche Tumore, wie etwa Cholangiokarzinome, Metastasen von Brustkrebs oder neuroendokrinen Tumoren mit SIRT behandelt werden, aber HCCs und mCRC stellen die Hauptindikationen für diese Therapie dar. Allerdings gibt es selbst bei diesen Entitäten zahlreiche, unterschiedliche Einsatzgebiete für SIRT. So können Mikrosphären als Erstlinientherapie, als „Bridge-to-transplant“ oder bei mit Chemotherapie vorbehandelten PatientInnen zur Anwendung gelangen. Im Gegensatz zu diesen mannigfaltigen Indikationen und der insgesamt umfangreichen Literaturlage, sind kontrollierte Studien aber selten.

Da nur Wirksamkeitsstudien mit Kunstharz-Mikrosphären gefunden wurden, sind Aussagen über die Wirksamkeit von SIRT bei mCRC nur für SIR-Spheres® möglich. Obwohl 3 RCTs gefunden wurden [37-39], ist ein Urteil über die Wirksamkeit dieser Technologie schwierig. Neben einigen methodischen Mängeln, weisen diese Studien auch zahlreiche Unterschiede in Bezug auf Patientenpopulation, klinischem Setting und Vergleichstechnologien auf, sodass die Ergebnisse teilweise deutlich voneinander abweichen. So wurde medianes OS in einer Studie signifikant verlängert [37]. In zwei anderen Studien dagegen, die SIRT einmal als Erstlinientherapie [38] und einmal als Salvagetherapie [39] eingesetzt hatten, waren keine Unterschiede zur Vergleichsintervention festzustellen. Die abschließende Beurteilung der Auswirkungen von SIRT auf diesen Endpunkt wird zusätzlich erschwert, da PatientInnen innerhalb der Studienarme überwechseln durften und auch weitere, nicht standardisierte Therapien nach Abschluss der im Studienprotokoll definierten Behandlungen, verabreicht wurden. Relativ konsistente und bessere Ergebnisse für SIR-Spheres® finden sich dagegen für Endpunkte wie Progression und Tumoransprechen; QoL scheint durch den Zusatz von SIRT zumindest nicht verschlechtert zu werden. Allerdings sind diese Ergebnisse mit Einschränkungen zu bewerten, da in den Studien [37, 39], zum Beispiel, keine „State-of-the-art“ Chemotherapieschemata verwendet worden waren und somit keine Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu heutigen Therapiestandards möglich ist [12]. Zusätzlich wurden auch PatientInnen mit Metastasen außerhalb der Leber [37] eingeschlossen – eigentlich ein Ausschlusskriterium für eine SIRT- Therapie [10, 11, 20]. Eine Veränderung des lokalen Tumoransprechens ist dadurch zwar nicht zu erwarten, allerdings könnten Endpunkte wie etwa QoL oder OS dadurch verändert werden.

Daten zur Wirksamkeit von SIRT bei HCC wurden nur für TheraSphere® gefunden [30, 31]. Obwohl 2 vergleichende Studien eingeschlossen worden waren, ist die Evidenzlage aufgrund der Studiendesigns und der auch teilweise kleinen Patientenzahlen dürftig [30, 31]. Eine abschließende Aussage zur Wirksamkeit bei dieser Tumorentität ist derzeit daher nicht möglich.

SIRT altes Verfahren, aber erst in letzter Zeit vermehrte Anwendung

für zahlreiche Entitäten und Indikationen

aber, kontrollierte Studien selten

Aussagen zu SIRT bei mCRC nur für SIR-Spheres®

unterschiedliche Indikationen mit unterschiedlichen Vergleichsinterventionen

trotz 3 RCTs Bewertung der Wirksamkeit schwierig, da

unterschiedliche OS Ergebnisse,

kein Vergleich zu derzeitigen gängigen Chemotherapien,

weitere Therapien erlaubt, cross-over

Hinweise für bessere Ergebnisse für Endpunkte wie Tumoransprechen

für HCC nur vergleichende Studie mit TheraSphere®, Evidenzlage dürftig, keine abschließende Beurteilung für Wirksamkeit möglich

häufigste AEs: Leberfunktionsstörungen, strahlungsinduzierte Pneumonitis/Cholezystitis/Ulzerationen in 4%

In Bezug auf die mit diesen Verfahren einhergehenden Nebenwirkungen, lässt sich festhalten, dass eine sorgfältige PatientInnenauswahl und eine intensive prä-interventionelle Diagnostik (siehe Kapitel 1.2), AEs reduziert. Insgesamt waren leichte AEs (Grad 1/2) die häufigsten Nebenwirkungen. Bei den schweren AEs sind behandlungsbedingte Todesfälle zu nennen, die in 1% - 9% auftraten. Wesentlich häufiger waren dagegen Leberfunktionsstörungen: Grad ≥ 3 Erhöhungen der Leberenzyme wurden in den RCTs in der SIRT-Gruppe in 39% und in der Kontrollgruppe in 35% beobachtet. In den unkontrollierten Studien traten sie in 26% aller PatientInnen auf. Andere, strahlungsinduzierte, manchmal auch lebensbedrohliche AEs, wie etwa Strahlenpneumonitis/-cholezystitis oder gastrointestinale Ulzerationen wurden nur unregelmäßig, in etwa 4%, berichtet.

widersprüchliche Datenlage spiegelt sich in unterschiedlichen Expertenempfehlungen wider

Widersprüchliche Studienergebnisse zur Wirksamkeit von SIRT finden ihren Niederschlag auch in abweichenden Empfehlungen diverser Experten Gruppen [7, 8, 19, 44, 45] sowie von HTA-Institutionen/Leistungserbringern [12, 16]. Qualitativ hochwertige Studien, mit für die klinische Praxis relevanten Vergleichsinterventionen, sind daher vonnöten, um die tatsächliche Bedeutung von SIRT für die Behandlung zahlreicher Tumore zu klären [7, 8, 26].

**mehrere laufende Studien für SIR-Spheres® im Gange
nur 1 Phase III Studie für TheraSphere®**

Neue Erkenntnisse können aus zahlreichen, bereits laufenden Studien erwartet werden [25, 46]: Beispiele für SIR-Spheres® etwa sind die unabhängige FOXFIRE Studie (bis Dezember 2014), die Erstlinienchemotherapie in Kombination mit SIR-Spheres® untersucht [47], oder die SIRFLOX Studie, (bis Dezember 2012) [48]. Für TheraSphere® hingegen, wurde auf ClinicalTrials.Gov nur eine Phase III Studie (NCT00109954) gefunden, die SIRT mit TACE vergleicht, wobei allerdings Angaben fehlen, wann mit Ergebnissen zu rechnen sein wird. Aber gerade der Vergleich von SIRT und TACE ist von großem Interesse, da bedingt durch ähnliche Patientencharakteristika für diese beiden Interventionen, unklar ist, wie PatientInnen für die einzelnen Interventionen ausgewählt werden sollen. Manche Autoren meinen, dass SIRT bei PatientInnen mit Pfortaderthrombosen der Vorzug vor TACE gegeben werden sollte [7, 49].

keine präzisen Kosteneffektivitätsanalysen vorhanden

In einem 2005 veröffentlichten Bericht des Australischen „Medical Services Advisory Committee“ wurde die Kosteneffektivität von SIR-Spheres® zwar modelliert [12], allerdings konnten, bedingt durch zahlreiche Unsicherheiten (z. B. fehlende Studienergebnisse von SIRT vs neue Chemotherapie, Einfluss von SIRT auf OS), keine präzisen Ergebnisse errechnet werden [12]. In den Einreichungsunterlagen wurde angeführt, dass sich der Personalaufwand und die Krankenhausaufenthaltszeiten verringern, da mit SIRT meist weniger Behandlungen nötig sind, als bei Vergleichsinterventionen (z.B. TACE).

mögliche Limitationen des vorliegenden Berichts

Als mögliche Limitationen unserer Review sind zu nennen, dass bedingt durch die Einschlusskriterien, zahlreiche Studientypen ausgeschlossen wurden. In Bezug auf Angaben zur vergleichenden Wirksamkeit, ist es allerdings unwahrscheinlich, dass relevante, komparative Studien, nicht berücksichtigt wurden. Die Beschränkung auf prospektive Studien mit einer Patientenzahl von ≥ 50 für die Sicherheit von SIRT, ist zum einen durch den kurzen Zeitrahmen der für diesen Bericht zur Verfügung stand, legitim und kann zum anderen aber auch als Verbesserung der Aussagekraft der Studien angesehen werden, da nur Zentren, die SIRT häufiger anwenden, eine entsprechende Patientenpopulation rekrutieren können. Retrospektive Studien wurden aus methodischen Bedenken ausgeschlossen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass es Hinweise gibt, dass mCRC in ausgewählten PatientInnen von einer Therapie mit SIR-Spheres® profitieren können. Im Kontext von HCC können trotz eines akzeptablen Sicherheitsprofils derzeit keine endgültigen Angaben zur Wirksamkeit gemacht werden.

**Hinweise für
Wirksamkeit von SIR-
Spheres® bei mCRC,
keine abschließende
Beurteilung von
TheraSphere® bei HCC
möglich**

7 Empfehlung

In Tabellen 7-1 und 7-2 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlungen stützen. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage für die Behandlung vom HCC mit SIRT (TheraSphere®)

		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit nicht empfohlen</i> .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung

Die vorhandene Evidenz ist *derzeit nicht ausreichend*, um Wirksamkeit und Sicherheit von SIRT für HCC (nicht-resezierbar, nicht mit anderen lokal kurativen Verfahren behandelbar) unter Verwendung von *TheraSphere®* im Vergleich zu anderen Intervention (TACE, HAC, Sorafenib, beste supportive Behandlungsmaßnahmen) beurteilen zu können. Eine neuerliche Evaluierung wird nach Vorliegen neuer kontrollierter Studienergebnisse empfohlen. Angaben wann mit diesen Ergebnissen zu rechnen ist, können allerdings nicht gemacht werden.

Tabelle 7-2: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage für die Behandlung vom mCRC mit SIRT (SIR-Spheres®)

		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
X		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit nicht empfohlen</i> .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung

Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass SIRT für mCRC (nicht resezierbar, nicht mit anderen lokal kurativen Verfahren behandelbar) unter Verwendung von *SIR-Spheres®* unter bestimmten Bedingungen (Patientenselektion, multidisziplinäres Team, ausgewählte Zentren) wirksamer und gleich sicher ist wie die Vergleichsinterventionen (HAC, systemische Chemotherapie mit 5-FU/Leucovorin). Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben.

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird daher mit Einschränkungen empfohlen und eine neuerliche Evaluierung sollte 2015, nach Beendigung der SIRCLOX /FOXFIRE Studien, durchgeführt werden.

8 Anhang

Cochrane Suchstrategie am 31.Jänner 2011

#1	MeSH descriptor Liver Neoplasms explode all trees
#2	liver NEAR/3 cancer*
#3	"hepatic neoplasm"
#4	"hepatic neoplasms"
#5	"hepatic cancer"
#6	"hepatic cancers"
#7	"liver metastasis"
#8	liver metastases
#9	"hepatic metastasis"
#10	"hepatic metastases"
#11	metastas*s NEAR/3 liver
#12	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
#13	"Selective internal radiation therapy"
#14	"Selective internal radiotherapy"
#15	"Selected internal radiation therapy"
#16	"Selected internal radiotherapy"
#17	SIRT
#18	SIR-Sphere*
#19	SIRTex
#20	Therasphere*
#21	"radiolabeled microsphere"
#22	"radiolabelled microsphere"
#23	"radiolabeled microspheres"
#24	"radiolabelled microspheres"
#25	"radio-labeled microsphere"
#26	"radio-labelled microsphere"
#27	"radio-labeled microspheres"
#28	"radio-labelled microspheres"
#29	MeSH descriptor Yttrium Radioisotopes explode all trees
#30	"Yttrium 90"
#31	Yttrium90
#32	Y90
#33	"Y 90"
#34	MeSH descriptor Microspheres explode all trees
#35	Radioemboli*ation
#36	Radioisotope* NEAR/5 Therap*
#37	(#13 OR #14 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #23 OR #24 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36)
#38	(#12 AND #37)
#1	MeSH descriptor Liver Neoplasms explode all trees

#2	liver NEAR/3 cancer*
#3	"hepatic neoplasm"
#4	"hepatic neoplasms"
#5	"hepatic cancer"
#6	"hepatic cancers"
#7	"liver metastasis"
#8	liver metastases
#9	"hepatic metastasis"
#10	"hepatic metastases"
#11	metastas*s NEAR/3 liver
#12	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
#13	"Selective internal radiation therapy"
#14	"Selective internal radiotherapy"
#15	"Selected internal radiation therapy"
#16	"Selected internal radiotherapy"
#17	SIRT
#18	SIR-Sphere*
#19	SIRTex
#20	Therasphere*
#21	"radiolabeled microsphere"
#22	"radiolabelled microsphere"
#23	"radiolabeled microspheres"
#24	"radiolabelled microspheres"
#25	"radio-labeled microsphere"
#26	"radio-labelled microsphere"
	58 Hits

CRD Suchstrategie am 31.Jänner 2011

"Selective internal radiation therapy"
"Selective internal radiotherapy"
"Selected internal radiotherapy"
"Selected internal radiation therapy"
SIRT
SIR-Sphere*
SIRTex
Therasphere*
"radiolabeled microsphere"
"radiolabelled microsphere"
"radiolabelled microspheres"
"radiolabeled microspheres"
"radio-labeled microspheres"
"radio-labeled microsphere"
"radio-labelled microsphere"
"radio-labelled microspheres"

MeSH Yttrium Radioisotopes QUALIFIERS AD TU ST RE EXPLODE 1 2
"Yttrium 90"
"Yttrium90"
"Y 90"
"Y90"
MeSH Microspheres EXPLODE 1
Radioemboli*ation
Radioembolisation
Radioembolization
Radioisotope* NEAR Therap*
#1 OR #5 OR #6 OR #8 OR #17 OR #18 OR #21 OR #22 OR #25 OR #26
"Selective internal radiation therapy"
"Selective internal radiotherapy"
"Selected internal radiotherapy"
"Selected internal radiation therapy"
SIRT
SIR-Sphere*
SIRTex
Therasphere*
"radiolabeled microsphere"
"radiolabelled microsphere"
"radiolabelled microspheres"
"radiolabeled microspheres"
"radio-labeled microspheres"
"radio-labeled microsphere"
"radio-labelled microsphere"
"radio-labelled microspheres"
MeSH Yttrium Radioisotopes QUALIFIERS AD TU ST RE EXPLODE 1 2
"Yttrium 90"
"Yttrium90"
"Y 90"
"Y90"
MeSH Microspheres EXPLODE 1
Radioemboli*ation
Radioembolisation
Radioembolization
Radioisotope* NEAR Therap*
#1 OR #5 OR #6 OR #8 OR #17 OR #18 OR #21 OR #22 OR #25 OR #26
"Selective internal radiation therapy"
"Selective internal radiotherapy"
"Selected internal radiotherapy"
"Selected internal radiation therapy"
SIRT
SIR-Sphere*
SIRTex

Therasphere*
"radiolabeled microsphere"
"radiolabelled microsphere"
25 Hits

Embase Suchstrategie am 28. Jänner 2011

#47.	#13 AND #46	734
#46.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #45	8,638
#45.	#43 AND #44	398
#44.	'radioisotope'/exp	501,026
#43.	'yttrium'/exp	3,169
#42.	therasphere*	103
#41.	'radioisotope therapy'/exp	6,238
#40.	radioembolization	302
#39.	#35 AND #38	401
#38.	#36 OR #37	24,267
#37.	microspheres	18,560
#36.	'microsphere'/exp	15,984
#35.	#31 OR #32 OR #33 OR #34	4,023
#34.	'y 90'	961
#33.	y90	102
#32.	yttrium90	12
#31.	'yttrium 90'/exp	3,401
#29.	'radio-labelled microspheres'	15
#28.	'radio-labeled microspheres'	22
#27.	'radiolabelled microspheres'	189
#26.	'radiolabeled microspheres'	700
#25.	'radio-labelled microsphere'	4
#24.	'radio-labeled microsphere'	6
#23.	'radiolabelled microsphere'	48
#22.	'radiolabeled microsphere'	213
#20.	sirtex	99
#19.	'sir-spheres'	109
#18.	'sir-sphere'	16
#17.	sirt	329
#16.	'selected internal radiation therapy'	1
#15.	'selective internal radiation therapy'	137
#14.	'selective internal radiotherapy'	35
#13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	148,305
#12.	metastas* NEAR/4 liver	45,345
#11.	'liver metastasis'/exp	25,439
#10.	'hepatic metastases'	4,510

#9.	'hepatic metastasis'	1,930
#8.	'liver metastases'	11,459
#7.	'liver metastasis'	27,561
#6.	'hepatic neoplasms'	535
#5.	'hepatic neoplasm'	180
#4.	liver NEAR/4 cancer*	116,892
#3.	'liver neoplasms'	2,628
#2.	'liver neoplasm'	537
#1.	'liver tumor'/exp	133,450

Medline Suchstrategie am 28.Jänner 2011

1	exp Liver Neoplasms/ (105396)
2	(liver adj3 cancer*).mp. (11207)
3	hepatic neoplasm*.mp. (555)
4	hepatic cancer*.mp. (667)
5	liver metastas#s.mp. (12903)
6	hepatic metastas#s.mp. (5054)
7	(metastas#s adj3 liver).mp. (15160)
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (114494)
9	Selective internal radiation therapy.mp. (87)
10	Selective internal radiotherapy.mp. (15)
11	Selected internal radiation therapy.mp. (1)
12	SIRT.mp. (202)
13	SIR-Sphere*.mp. (45)
14	SIRTex.mp. (7)
15	Therasphere*.mp. (29)
16	radiolabel?ed microsphere*.mp. (1015)
17	radio-label?ed microsphere*.mp. (41)
18	exp Yttrium Radioisotopes/ (1683)
19	Yttrium 90.mp. (968)
20	Yttrium90.mp. (14)
21	Y90.mp. (104)
22	Y 90.mp. (203)
23	19 or 20 or 21 or 22 (1198)
24	exp Microspheres/ (19054)

9 Referenzen

1. UpToDate - 18.3. *Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma*. 2010 [cited 2011 08.February]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiologic-associations-of-hepatocellular-carcinoma?source=see_link.
2. National Comprehensive Cancer Network, *Practice Guidelines in Oncology - v.2.2010 - Hepatobiliary Cancers*. 2010.
3. Statistik Austria. *Krebserkrankungen - Leber*. 2010 [cited 2011 03.March]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/leber/index.html.
4. Bult, W., et al., *Microsphere radioembolization of liver malignancies: current developments*. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, 2009. **53**(3): p. 325-35.
5. UpToDate - 18.3, *Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma*. 2010.
6. UpToDate - 18.3, *Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma*. 2010.
7. UpToDate - 18.3. *Nonsurgical therapies for localized hepatocellular carcinoma: Transarterial embolization, radiotherapy, and radioembolization*. 2010 [cited 2011 09.February]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/nonsurgical-therapies-for-localized-hepatocellular-carcinoma-transarterial-embolization-radiotherapy-and-radioembolization?source=search_result&selectedTitle=4~15#H1248650419.
8. UpToDate - 18.3, *Nonsurgical treatment strategies for colorectal cancer liver metastases*. 2010.
9. UpToDate - 18.3. *Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Treatment recommendations*. 2010 [cited 2011 13.March]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-treatment-recommendations?source=search_result&selectedTitle=2~58#H46.
10. Hilgard, P., et al., *[Selective internal radiotherapy (radioembolization) and radiation therapy for HCC--current status and perspectives]*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2009. **47**(1): p. 37-54.
11. Ahmadzadehfar, H., et al., *Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres*. Seminars in Nuclear Medicine, 2010. **40**(2): p. 105-21.
12. Medical Services Advisory Committee, *SIR-Spheres for the treatment of non-resectable liver tumours*. 2005, Medical Services Advisory Committee (MSAC): Canberra.
13. Dezarn, W.A. and W.A. Dezarn, *Quality assurance issues for therapeutic application of radioactive microspheres*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2008. **71**(1 Suppl): p. S147-51.
14. U.S. Food and Drug Administration. *SIR-Spheres®- P990065*. 2009 [cited; Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cftopic/pma/pma.cfm?num=p990065>].
15. U.S. Food and Drug Administration, *TheraSphere® - H980006*. 1999.
16. CIGNA Healthcare coverage Position, *Radioembolization with Yttrium-90 (90Y) Microspheres*. 2010.

17. Riaz, A., et al., *Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review*. Journal of Vascular & Interventional Radiology, 2009. **20**(9): p. 1121-30; quiz 1131.
18. Salem, R. and K.G. Thurston, *Radioembolization with 90 yttrium microspheres: A state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies - Part 1: Technical and methodologic considerations*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2006. **17**(8): p. 1251-1278.
19. Kennedy, A., et al., *Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2007. **68**(1): p. 13-23.
20. Antoch, G., et al., *[Selective internal radiotherapy (SIRT) for hepatocellular carcinoma]*. Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 2010. **182**(8): p. 660-70.
21. Coldwell, D., et al., *General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: An international working group report*. American Journal of Clinical Oncology, 2010.
22. Kennedy, A., et al., *Radioembolization for the treatment of liver tumors: General principles*. American Journal of Clinical Oncology, 2010.
23. Riaz, A., et al., *Yttrium-90 radioembolization using TheraSphere in the management of primary and secondary liver tumors*. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, 2009. **53**(3): p. 311-6.
24. Carretero, C., et al., *Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors*. American Journal of Gastroenterology, 2007. **102**(6): p. 1216-20.
25. Kennedy, A.S., et al., *Radioembolization (yttrium-90 microspheres) for primary and metastatic hepatic malignancies*. Cancer Journal, 2010. **16**(2): p. 163-75.
26. Vente, M.A., et al., *Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis*. European Radiology, 2009. **19**(4): p. 951-959.
27. Jelic, S. and G.C. Sotiropoulos, *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v59-64.
28. Hong, K., et al., *Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization*. Journal of Vascular & Interventional Radiology, 2009. **20**(3): p. 360-7.
29. Gartlehner, G., *Internes Manual. Abläufe und Methoden*, LBI-HTA, Editor. 2007, LBI-HTA: Vienna.
30. Carr, B.I., et al., *Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study*. Cancer, 2010. **116**(5): p. 1305-14.
31. Steel, J., et al., *Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere)*. Psycho-Oncology, 2004. **13**(2): p. 73-9.
32. Kulik, L.M., et al., *Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis*. Hepatology, 2008. **47**(1): p. 71-81.

33. Salem, R., et al., *Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes*. Gastroenterology, 2010. **138**(1): p. 52-64.
34. Hilgard, P., et al., *Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival*. Hepatology, 2010. **52**(5): p. 1741-9.
35. Atassi, B., et al., *Biliary sequelae following radioembolization with Yttrium-90 microspheres*. Journal of Vascular & Interventional Radiology, 2008. **19**(5): p. 691-7.
36. Lau, W.Y., et al., *Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1998. **40**(3): p. 583-92.
37. Van Hazel, G., et al., *Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer*. Journal of Surgical Oncology, 2004. **88**(2): p. 78-85.
38. Gray, B., et al., *Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer*. Annals of Oncology, 2001. **12**(12): p. 1711-20.
39. 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*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(23): p. 3687-94.
40. Cosimelli, M., et al., *Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases*. British Journal of Cancer, 2010. **103**(3): p. 324-31.
41. Chua, T.C., et al., *Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2011. **137**(5):865-73.
42. Mulcahy, M.F., et al., *Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres*. Cancer, 2009. **115**(9): p. 1849-58.
43. Atkins, D., et al., *Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group*. BMC Health Serv Res, 2004. **4**(1): p. 38.
44. National Comprehensive Cancer Network, *Colon Cancer - Version 3.2011*. 2011, NCCN.
45. Schmiegel, W., et al., *S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII) S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008*. Z Gastroenterol, 2008. **46**: p. 1-73.
46. Nicolay, N.H., et al., *Liver metastases from colorectal cancer: radioembolization with systemic therapy*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2009. **6**(12): p. 687-97.
47. International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. *FOXFIRE: 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 2011* [cited 2011 07.March]; Available from: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN83867919>.
48. ClinicalTrials.gov. *FOLFOX Plus SIR-SPHERES MICROSPHERES Versus FOLFOX Alone in Patients With Liver Mets From Primary Colo-*

rectal Cancer (SIRFLOX). 2010 [cited 2011 07.March]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00724503?term=NCT00724503&rank=1>.

49. Sangro, B., et al., *Radioembolization for hepatocellular carcinoma: A review of the evidence and treatment recommendations*. American Journal of Clinical Oncology, 2010.