

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
9 november 2010
Ons kenmerk
ZA/2011105360

Uw kenmerk
Farma-3033504
Behandeld door
W.G. Goettsch

Datum
24 oktober 2011
Doorkiesnummer
(020) 797 8057

Onderwerp
CFH rapport 11/43: histamine dihydrochloride (Ceplene®)

Geachte mevrouw Schippers,

In een brief van 9 november 2010 heeft de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport VWS het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel histamine dihydrochloride (Ceplene®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Aanleiding hiervan is een verzoek van de registratiehouder voor een opname van Ceplene® in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd (CFH-rapport 11/43). Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over de opname van histamine dihydrochloride (Ceplene®) in het te verzekeren pakket vastgesteld.

Achtergrond

Histamine dihydrochloride (HDC) (0,5 mg/0,5 ml) als oplossing voor subcutane injectie is geregistreerd als onderhoudstherapie voor volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in eerste remissie, die concomitant met interleukine-2 (IL-2) worden behandeld.

Acute myeloïde leukemie (AML) is een klonale proliferatie van onrijpe hematopoëtische myeloïde cellen die wordt gekenmerkt door een overproductie van myeloblasten (abnormale, onrijpe witte bloedcellen). Jaarlijks wordt in ons land bij ongeveer 450 patiënten AML vastgesteld (incidentie 2-3 per 100.000). Ongeveer twee derde van hen is ouder dan 60 jaar. AML manifesteert zich als een acuut levensbedreigende aandoening. Ondanks een inmiddels sterk verbeterde behandeling, is van de jongere patiënten (15-44 jr.) één jaar na de start van de behandeling nog ongeveer 70% in leven, na 10 jaar is dit percentage gedaald tot ongeveer 45%. De prognose van oudere patiënten is aanzienlijk slechter: van patiënten met een leeftijd tussen de 65 en 75 jaar is na één jaar nog ongeveer 30% in leven.

De initiële chemotherapeutische behandeling van AML (inductietherapie) heeft vooral tot doel het aantal myeloblasten in het beenmerg te laten afnemen (< 5%) en de bloedwaarden te normaliseren. Bij jongere patiënten wordt de intensieve inductiebehandeling bij een gunstig resultaat gevolgd door een aanvullende behandeling (consolidatietherapie) met chemotherapie. Op dit moment zijn er geen specifieke behandelingen ter voorkoming van een terugkeer van de ziekte na het afsluiten van de

consolidatietherapie. Histamine dihydrochloride in combinatie met interleukine-2 (IL-2) is een mogelijke optie om tot verbetering tot komen van de mediane overlevingsduur.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen. Na een door de licentiehouders aangevraagde klokstop van drie maanden hebben de volgende partijen commentaar gegeven op het concept:

- MedaPharma BV (licentiehouders van Ceplene®);
- de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK);
- Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON);
- De FIEG (werkgroep farmacie voor verzekeringsartsen ZN).

De reacties van de partijen zijn besproken in de CFH en betrokken bij het uiteindelijke advies aan CVZ.

Uitkomsten CFH beoordeling

Na beoordeling is de CFH tot de volgende conclusies gekomen:

- Histamine dihydrochloride is niet onderling vervangbaar met enig in het GVS opgenomen geneesmiddel. Daarom kan dit middel niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekeringen. Voor een eventuele opname op bijlage 1B moet de therapeutische waarde van dit middel worden vastgesteld.
- Gezien de belangrijke methodologische beperkingen van het cruciale fase III onderzoek zijn er onvoldoende gegevens om de effectiviteit van HDC/IL 2 met zekerheid vast te stellen. Het beschreven voordeel van vijf maanden langere leukemievrije overlevingsduur ten opzichte van geen behandeling, zonder significant verschil in algehele overlevingsduur of kwaliteit van leven, is beperkt. Er bestaat mogelijk een samenhang tussen deze leukemievrije overleving en de algehele overleving, maar dit is niet bewezen. Aan het gebruik van HDC/IL-2 zijn duidelijk meer (niet-ernstige) bijwerkingen verbonden dan aan niet-behandelen. Wanneer de onzekere en beperkte gunstige effecten worden afgewogen tegen de ongunstige effecten komt de CFH tot de conclusie dat de behandeling met HDC/IL-2 als onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in eerste remissie een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de huidige praktijk van niet behandelen.
- Omdat hier sprake is van een therapeutische minderwaarde is een farmaco-economische analyse niet aan de orde.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel histamine dihydrochloride niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en histamine dihydrochloride (Ceplene®) niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Waarnemend voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen: 2

Rapport

CFH-rapport 11/43

Histamine dihydrochloride (Ceplene®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 26 september
2011

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2010136904
<i>Afdeling</i>	Zorg Advies
<i>Auteur</i>	Dr. M. van der Graaff
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. Histamine dichloride (Ceplene®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling
2	2.a.7. Conclusie therapeutische waarde
3	2.b. Beoordeling doelmatigheid
3	2.c. Kostenconsequentieraming
3	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en sport dd.
2. Farmacotherapeutisch rapport

1. Inleiding

In de brief van 9 oktober 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Ceplene®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. Histamine dichloride (Ceplene®)

Samenstelling

Histamine dihydrochloride (HDC) (0,5 mg/0,5 ml) als oplossing voor subcutane injectie.

Geregistreeerde indicatie

Onderhoudstherapie voor volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in eerste remissie, die concomitant met interleukine-2 (IL-2) worden behandeld.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant acht HDC niet onderling vervangbaar met enig ander bij de behandeling van AML toegepast middel en stelt voor om HDC te plaatsen op lijst 1B van de Regeling Zorgverzekering.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Patiënten met AML die voor de eerste keer met chemotherapie zijn behandeld (inductie- en consolidatietherapie) en daarna ziektevrij zijn worden niet verder behandeld. Behandeling vindt doorgaans pas weer plaats bij terugkeer van de ziekte. HDC in vaste combinatie met IL-2(HDC/IL-2) is de eerste behandeling die specifiek als onderhoudsbehandeling voor dit ziektestadium beschikbaar is gekomen. Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt geen enkel ander middel in aanmerking.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Er is geen enkel ander middel met een gelijksoortig indicatiegebied. IL-2 is verder alleen geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerde niercelkanker.

Conclusie: Het indicatiegebied is niet gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Dit criterium is niet van toepassing.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Dit criterium is niet van toepassing

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Dit criterium is niet van toepassing

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

HDC is niet onderling vervangbaar met enig ander middel.

2.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Op grond van bovenstaande kan HDC niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of HDC in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde: voor de onderbouwing zie bijgevoegd farmacotherapeutisch rapport.

2.a.6. Therapeutische waardebepaling

Gunstige effecten. In één fase III onderzoek was de leukemievrije overlevingsduur (remissieduur) met behandeling met HDC/IL-2 met vijf maanden verlengd ten opzichte van 'geen behandeling', zonder significante verlenging van de overlevingsduur of van de kwaliteit van leven. Aan het onderzoek waren ernstige methodologische beperkingen verbonden (zie het FT-rapport). Zonder toevoeging van HDC had IL-2 in diverse gerandomiseerde fase III onderzoeken geen significant effect op de leukemievrije of de algehele overleving.

Ongunstige effecten. De meeste bijwerkingen HDC/IL-2 hielden waarschijnlijk verband met het laaggedoseerd IL-2, maar het onderscheid tussen de bijwerkingen van de twee behandelingen (HDC en IL-2) is niet goed te maken. De bijwerkingen die vooral verband lijken te houden met HDC bestonden uit roodheid in het gezicht ('flushing'), een verlaging van de bloeddruk, hoofdpijn, hartkloppingen en reacties op de plaats van injectie. Er vonden geen fatale bijwerkingen plaats.

Ervaring. De met HDC in vaste combinatie met IL-2 opgedane ervaring is beperkt. De ervaring met IL-2 als monotherapie is ruim.

Toepasbaarheid. De geregistreerde toepassing van HDC wordt vooral beperkt door het gelijktijdig gebruik van IL-2. HDC/IL-2 mag onder meer niet worden toegepast bij patiënten met ernstig hartfalen en patiënten die systemische corticosteroiden gebruiken. **Gebruiksgemak.** HDC/IL-2 kan doorgaans op eenvoudige wijze door de patiënt zelf worden toegediend.

2.a.7. Conclusie therapeutische waarde

De behandeling met HDC (in combinatie met IL-2) heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van 'geen behandeling'.

2.b. Beoordeling doelmatigheid

Vanwege de status van histamine dihydrochloride als weesgeneesmiddel en het relatief kleine aantal patiënten heeft het CVZ de minister geadviseerd om ontheffing te verlenen voor het uitvoeren van farmaco-economisch onderzoek voor histamine dihydrochloride.

2.c. Kostenconsequentieraming

Vanwege de therapeutische minderwaarde behoeft voor HDC geen KCR te worden opgesteld.

3. Conclusie

HDC is niet onderling vervangbaar met andere in het GVS opgenomen geneesmiddelen en kan dus niet worden geplaatst op bijlage 1A.

De behandeling met HDC/IL-2 heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van 'geen behandeling'.
HDC komt hierdoor niet in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport histamine dihydrochloride (Ceplene®) (in vaste combinatie met interleukine-2) als onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in eerste remissie na inductie- en consolidatietherapie

Geneesmiddel: Histamine dihydrochloride (HDC) (0,5 mg/0,5 ml) als oplossing voor subcutane injectie.

Geregistreerde indicatie. Onderhoudstherapie voor volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in eerste remissie, die concomitant met interleukine-2 (IL-2) worden behandeld.

Dosering. Tweemaal daags 0,5 mg, 1-3 minuten na een subcutane injectie van 16.400 IE/kg IL-2. Beide middelen worden toegediend gedurende 10 cycli. De drie weken durende behandelperiode wordt afgewisseld met rust (drie weken in cycli 1-3, zes weken in cycli 4-10).

Werkingsmechanisme. HDC wordt toegevoegd om de werking van IL-2 te versterken en lymfocyten te beschermen tegen de toxische effecten van IL-2. IL-2 vertraagt terugkeer van de ziekte na chemotherapie, door overgebleven myeloïde leukemische cellen te vernietigen.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In één fase III onderzoek was de leukemievrije overlevingsduur (remissieduur) met behandeling met HDC/IL-2 met vijf maanden verlengd ten opzichte van 'geen behandeling', zonder significante verlenging van de overlevingsduur of van de kwaliteit van leven. Dit onderzoek kende ernstige methodologische beperkingen. Een betrouwbare moleculaire risicoclassificatie was niet volledig gewaarborgd (karyotypering ontbrak bij een kwart van de onderzochte patiënten), de voorbehandelingen waren heterogeen of onbekend en de mediane leeftijd van patiënten in dit onderzoek (55 jaar) lag relatief laag. Binnen de subgroep die was voorbehandeld met hooggedoseerd cytarabine bleef het effect op de leukemievrije overleving significant. De kwaliteit van leven veranderde niet significant tijdens behandeling met HDC/IL-2. De onderbouwing van het werkingsmechanisme en de standaarddosis was zeer summier. Behandeling met IL-2 monotherapie is in eerder onderzoek niet werkzaam gebleken.

Ongunstige effecten. De bijwerkingen bestonden uit roodheid in het gezicht ('flushing'), verlaging van de bloeddruk, hoofdpijn, hartkloppingen en reacties op de plaats van injectie. Er vonden geen fatale bijwerkingen plaats. Bijwerkingen bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn onvoldoende onderzocht.

Ervaring. De ervaring met HDC/IL-2 is beperkt, de ervaring met IL-2 monotherapie is ruim.

Toepasbaarheid. De geregistreerde toepassing van HDC wordt vooral beperkt door het gelijktijdig gebruik van IL-2. HDC/IL-2 mag onder meer niet worden toegepast bij patiënten met ernstig hartfalen en patiënten die systemische corticosteroiden gebruiken.

Gebruiksgemak. HDC/IL-2 kan op eenvoudige wijze door de patiënt zelf worden toegediend.

Eindconclusie. HDC/IL-2 als onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in eerste remissie heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van 'geen behandeling'.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Acute myeloïde leukemie (AML) is een klonale proliferatie van onrijpe hematopoëtische myeloïde cellen die wordt gekenmerkt door een overproductie van myeloblasten (abnormale, onrijpe witte bloedcellen).^{1,2} Op basis van niet alleen cyto- en moleculairgenetische maar ook morfologische eigenschappen van de myeloblasten worden in het WHO classificatieschema inmiddels acht verschillende hoofd- en meer dan 25 verdere subtypen onderscheiden.^{1,2} De WHO-indeling vervangt de tot voor enige jaren gehanteerde FAB (French-American-British) classificatie op basis van histologische kenmerken.

Symptomen. De onvoldoende beenmergfunctie leidt tot een tekort aan rode bloedcellen (anemie), bloedplaatjes (trombocytopenie) en normale witte bloedcellen (leukopenie, vooral granulopenie en neutropenie). Kenmerkende verschijnselen van bloedarmoede zijn vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid en kortademigheid bij inspanning. Trombocytopenie geeft verhoogde kans op

bloedingen (vooral van de neus en het tandvlees) en blauwe plekken. Leukopenie gaat gepaard met vatbaarheid voor terugkerende infecties, bijvoorbeeld van de luchtwegen, vaak met koorts. Als gevolg van orgaaninfiltratie treden botpijn, opgezwollen lymfeklieren, gezwollen tandvlees en pijn op de borst op, evenals ongemak veroorzaakt door vergroting van de milt en/of lever.^{1,3}

Prevalentie/incidentie. In Europa wordt het aantal patiënten met AML op ongeveer 32.000 geschat (prevalentie ca. 7 per 100.000).⁴ Hiermee komt het aantal patiënten in Nederland uit op ongeveer 1.100. Jaarlijks wordt in ons land bij ongeveer 450 patiënten AML vastgesteld (incidentie 2-3 per 100.000).¹ Ongeveer tweederde van hen is ouder dan 60 jaar. Binnen deze groep komt AML vaker bij mannen dan bij vrouwen voor.² Bij kinderen en jongvolwassenen (< 18 jaar) komt AML zeer weinig voor (ca. 30 gevallen per jaar).¹

Ernst/prognose. AML manifesteert zich als een acuut levensbedreigende aandoening. Ondanks een inmiddels sterk verbeterde behandeling, is van de jongere patiënten (15-44 jr.) één jaar na de start van de behandeling nog ongeveer 70% in leven, na 10 jaar is dit percentage gedaald tot ongeveer 45%. De prognose van oudere patiënten is aanzienlijk slechter: van patiënten met een leeftijd tussen de 65 en 75 jaar is na één jaar nog ongeveer 30% in leven (≥ 75 jaar: 10%) met een 10-jaarsoverleving van respectievelijk minder dan 15 en 5%.^{1-3,5} Niet alleen de ziekte maar ook de behandeling leidt tot een aanzienlijke verlaging van de kwaliteit van leven.^{2,3,6} Bij ongeveer 60% van de patiënten, in het bijzonder ouderen en patiënten met een hoog risicoprofiel, keert de ziekte na de eerste behandeling (inductie plus consolidatie) terug. Dit gebeurt vooral binnen de eerste twee tot drie jaar na de diagnose. Bij patiënten die niet voor een allogene stamceltransplantatie in aanmerking komen, ligt dit percentage zelfs op ongeveer 80%.¹⁻⁴ De mediane overlevingsduur van deze groep bedraagt ongeveer twee jaar.¹⁻⁴ Volgens de prognostische indeling van HOVON vallen volwassen patiënten (jonger dan 60 jaar) met AML in de categorie 'gunstig', 'intermediair' of 'ongunstig' op basis van verschillende cytogenetische en chromosomale kenmerken en het leukocytenaantal.¹

Behandeling. De behandeling van AML en het mogelijke succes ervan hangen vooral af van algemene factoren als de leeftijd, de algehele conditie ('performance status'), eventuele comorbiditeit en het HOVON-risicoprofiel (gunstig, ongunstig of intermediair) op basis van o.a. cytogenetische veranderingen. De invloed van het bij diagnose vastgestelde AML-subtype op de keuze van de behandeling is nog altijd beperkt.

Inductietherapie. De initiële chemotherapeutische behandeling heeft vooral tot doel het aantal myeloblasten in het beenmerg te laten afnemen (< 5%) en de bloedwaarden te normaliseren. Doorgaans nemen hierdoor ook de symptomen en de klachten af. Patiënten worden volgens de huidige inzichten meestal als eerste behandeld met een opeenvolgende combinatie van een anthracycline (daunorubicine of idarubicine) en cytarabine (3 + 7 [dagen], 1-2 cycli). Gemiddeld komt het bij 70-75% van de patiënten tot een hematologisch herstel. Bij jongere patiënten is dit percentage meestal hoger (ca. 90%), bij ouderen lager (> 60 jr: 40-50%).¹⁻³

Consolidatietherapie. Bij jongere patiënten wordt de intensieve inductiebehandeling bij een gunstig resultaat gevolgd door een aanvullende behandeling (consolidatietherapie) met chemotherapie waarbij hooggedoseerd cytarabine voor jongere patiënten de hoeksteen van de therapie vormt. De toegevoegde waarde van autologe stamceltransplantatie is nog steeds enigszins omstreden. Hoewel meta-analyses laten zien dat er een gering overlevingsvoordeel is voor patiënten die autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan, is er in vele studies toch sprake van selectiebias. In onderzoeksverband worden AML patiënten die geen allogene stamceltransplantatie kunnen ondergaan in principe wel autoloog getransplanteerd na 2 remissie inductiekuren. Hooggedoseerd cytarabine is minstens even effectief als standaard-dosis cytarabine, maar gaat wel gepaard met meer bijwerkingen zoals beenmergonderdrukking.^{7,8} Bij patiënten in minder goede conditie wordt een minder intensieve behandeling toegepast of blijft de behandeling beperkt tot 'beste ondersteunende zorg' (BSC).^{1-3,9}

Onderhoudsbehandeling bij remissie. In de huidige richtlijnen zijn geen specifieke behandelingen

ter voorkoming van een terugkeer van de ziekte na het afsluiten van de consolidatiebehandeling opgenomen.^{1-3,10} Het voortzetten van de chemotherapeutische behandeling heeft in vergelijking met wachten tot een terugkeer en herhaald behandelen tot nu toe niet geleid tot een verbetering van de mediane overlevingsduur.^{1-3,11} Voor andere toepassingen, zoals immunotherapie, geldt hetzelfde.^{4,11,12} De toepassing van recombinant IL-2 in combinatie met histamine dihydrochloride (HDC), met als doel de vernietiging van residuale myeloïde leukemische cellen door activatie van het immuunsysteem, is hierop mogelijk een uitzondering.¹¹⁻¹³ De toepassing van IL-2 als monotherapie is in een aantal gerandomiseerde fase II en III onderzoeken onderzocht.^{11,12} In vergelijking tot geen behandeling leidde de toepassing van IL-2 in lage tot middelhoge dosering in vijf klinische onderzoeken met 905 patiënten niet tot een verbetering van leukemievrije of algehele overleving.¹⁴⁻¹⁹ De behandeling met IL-2 moet in veel gevallen worden gestaakt in verband met bijwerkingen¹⁴⁻¹⁷ en zou daardoor aanleiding kunnen geven tot vermindering van de kwaliteit van leven.

Werkingsmechanisme HDC. IL-2 is een cytokine dat noodzakelijk is voor de rekrutering en activering van antileukemische cellen, met name 'natural killer'(NK) cellen en specifieke T-lymfocyten.¹¹⁻¹³ Blootstelling aan vrije zuurstofradicalen leidt tot disfunctie en apoptotische celdood van de NK-cellen en T-cellen waardoor het antileukemische effect van IL-2 teniet wordt gedaan. HDC kan de aanmaak en afgifte van deze reactieve zuurstofverbindingen (door monocytën/macrofagen en granulocyten) remmen, door remming van de activiteit van het enzym NADPH-oxidase.^{4,16,20-22} Dit werkingsmechanisme is echter niet bewezen.⁴

2. Beoordelingsmethode

2.a. Keuze vergelijkende behandeling

Het is gebruikelijk bij patiënten met AML bij wie na een eerste behandeling met chemotherapie remissie optreedt, te wachten met een verdere behandeling tot de ziekte terugkeert. In richtlijnen worden geen aanwijzingen gegeven voor behandelingen ter bestendiging van het resultaat van de consolidatiebehandeling bij patiënten jonger dan 60 jaar in eerste remissie die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie.^{1,3-6,9,10} Van de toepassing van alleen IL-2 is in fase III onderzoeken niet aangetoond dat deze enig effect heeft op het behandelresultaat, met name de leukemievrije en algehele overleving.¹¹⁻¹⁶ Een dubbelblind uitgevoerde vergelijking van HDC/IL-2 met IL-2 en placebo is daarom niet aan de orde^{4,13} en men is aangewezen op een vergelijking met het natuurlijke beloop van de aandoening na het afsluiten van de consolidatiebehandeling, namelijk beste ondersteunende zorg en afwachten tot de ziekte mogelijk terugkeert ('no treatment' [NT]).^{1-4,10,13}

2.b. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van het EPAR⁴ en de 1B-tekst²³ van het registratiedossier en van de publicatie van het enige gecontroleerde vergelijkende fase III onderzoek (MP-MA-0201) met HDC/IL-2 dat tussen 1998 en 2004 door **Brune et al.** werd uitgevoerd.¹³ Op de gegevens uit deze publicatie zijn later nadere analyses gepubliceerd ten aanzien van de validiteit van de methodologie en met bijgewerkte vervolggegevens.^{24,25} Op dezelfde onderzoeksgegevens is voorts een onderzoeksverslag met betrekking tot de kwaliteit van leven gebaseerd.²⁶ Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 23 juni 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: acute myeloid leukemia, AML, interleukin-2, IL-2, histamine, consolidation therapy, immunotherapy, maintenance therapy. Er werd één publicatiegevonden van een meta-analyse met betrekking tot monotherapie met IL-2 bij AML.²⁷

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van HDC in combinatie met IL-2 is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3.a. Gunstige effecten - effectiviteit

3.a.1. Uitkomstmaten

IL2-HDC is als onderhoudsbehandeling toegepast bij patiënten bij wie na de inductie- en consolidatiebehandeling het behandelresultaat kon worden omschreven als een Complete Respons (CR). De huidige criteria hiervoor zijn²:

- in het beenmerg bedraagt het aantal myeloblasten minder dan 5%,
- er zijn geen blasten met 'Auer rods',
- de ziekte is buiten het beenmerg niet meer aantoonbaar,
- het absolute aantal neutrofielen in het bloed bedraagt meer dan $1 \times 10^9/l$ (1.000/ μ l)
- het aantal bloedplaatje is meer dan $100 \times 10^9/l$ (100.000/ μ l),
- er is geen noodzaak voor het geven van bloedtransfusies (rode bloedcellen).

De primaire uitkomstmaat van het **MP-MA-0201** onderzoek was de leukemievrije overlevingsduur (LFS) d.w.z. de tijd gerekend vanaf het tijdstip van randomisatie tot terugkeer van de ziekte of overlijden door welke oorzaak dan ook. Het begrip 'leukemievrij' werd beschreven als de aanwezigheid van minder dan 5% myeloblasten in het beenmerg en van aantoonbare ziekte buiten het beenmerg.^{4,13} Secundaire uitkomstmaten waren onder meer de percentages patiënten die respectievelijk 6, 12, 24 en 36 maanden na randomisatie leukemievrij waren (% LFS), de mediane overlevingsduur (OS) in de verschillende prognostische groepen en de kwaliteit van leven gemeten met de EORTC-QLQ-C30.^{4,13} De kwaliteit van leven is in nader detail beschreven in een onderzoeksrapport.²⁶ Voor de CFH is de algehele overlevingsduur OS de belangrijkste uitkomstmaat. De leukemievrije overlevingsduur is een intermediaire uitkomstmaat.

3.a.2. Fase III onderzoek: HDC/IL-2 vs niet behandelen

In het **MP-MA-0201** onderzoek is de werkzaamheid en effectiviteit van de gecombineerde behandeling met een tweemaal daags subcutaan toegediende dosering IL-2 (16.400 U/kg) en HDC (0,5 mg) onderzocht bij volwassen patiënten met AML in een eerste (CR1) of volgende remissie (CR1+). De tijdsduur tussen het vaststellen van de complete remissie en de randomisatie bedroeg ten hoogste 28 dagen. De behandeling omvatte 10 driewekelijkse cycli: drie weken behandeling met een rustperiode van drie weken gedurende de eerste drie cycli en drie weken behandeling en een rustperiode van zes weken gedurende cycli 4-10. Na het voltooien van de 18 maanden durende behandeling werden de patiënten gedurende nogmaals 18 maanden gevolgd. Patiënten in de controlegroep werden niet actief behandeld. Het **MP-MA-0201** onderzoek was een multi-center gerandomiseerd onderzoek in 10 landen met patiëntinclusie in de periode 1998-2002. De randomisatie werd centraal uitgevoerd en gestratificeerd op land en CR status, waarbij CR1 staat voor eerste remissie en CR1+ voor volgende remissies. Het onderzoek is niet dubbelblind uitgevoerd, de evaluatie van de resultaten was wel geblindeerd. Wegens een te beperkte instroom van deelnemers met een CR1+ werd het onderzoek uiteindelijk beperkt tot 320 patiënten (CR1: 261 [studieplan: 240]; CR1+:59 [120]) en werden de resultaten berekend voor de gecombineerde groepen (HDC/IL-2 versus BSC)^{4,11}. De registratie van HDC/IL-2 is gebaseerd op de resultaten van patiënten uit de CR1 groep^{4,17}. De deelnemers aan het onderzoeken waren patiënten met uiteenlopende typen AML (FAB classificatie) en een overwegend nog zeer goede conditie (tabel 1). Aan het onderzoek werd meegewerkt door 10 instellingen in 10 landen⁴. Bij patiënten met ziekteprogressie (terugkeer van de leukemie) of anderszins staken van de behandeling voor het voltooien van 10 behandelcycli werd de analyse van de overleving vervolgd tot 3 jaar na randomisatie van de laatste patiënt.

Tabel 1. Karakteristieken van patiënten in MP-MA-0201 onderzoek (Brune et al. 2006¹¹; EPAR⁴).

Patiënten	IL2/HDC (N=160)	Geen behandeling (N=160)
Leeftijd, in jaren, mediaan (bereik)	55 (18-81)	54 (18-84)
Geslacht man, n (%)	86 (54)	86 (54)
CR1, n (%)	129 (81)	132 (82)
CR1+, n (%)	31 (19)	28 (18)

Algehele conditie*, n (%)		
0	125 (78)	114 (71)
1	35 (22)	46 (29)
Prognose#, n (%)		
Gunstig	14 (9)	13 (8)
Intermediair	95 (59)	95 (59)
Ongunstig	10 (6)	7 (4)
Niet bekend	41 (26)	45 (28)
Huidige CR tot randomisatie, in dagen, mediaan (bereik)	147 (6-727)	135 (4-553)
Einde consolidatiebehandeling tot randomisatie, in dagen, mediaan (bereik)	63 (20-545)	64 (14-468)
Behandeld met hooggedoseerd cytarabine†, n (%)	107 (67)	109 (69)
% blasten‡, gem. ± SD	5,2 ± 11,0	3,5 ± 5,7
≤ 15% blasten‡, n (%)	147 (92)	144 (90)
n (%: aantal patiënten (%).N; aantal patiënten. gem.: gemiddelde. SD: standaard-deviatie. CR1: patiënten in eerste remissie. CR1+: patiënten in volgende remissie. * gemeten bij randomisatie, gebruikte classificatiesysteem: niet vermeld (mogelijk ECOG Performance Status, score 0: goede conditie, 1: matige conditie) # Vastgesteld bij diagnose, prognostische indeling op basis van karyotype, volgens criteria van Medical Research Council ²⁸ . † > 2 g/m ² /dag gedurende ten minste 3 dagen. ‡in beenmerg, na eerste inductiebehandeling voor de huidige CR.		

Bij aanvang van het onderzoek bevonden in beide groepen de meeste patiënten zich in een eerste remissie (zie tabel 1). Het gemiddelde aantal daarvoor benodigde inductie/ consolidatie-behandelingen bedroeg één.^{4,11}

3.a.3. Resultaten fase III onderzoek

Van de 157 patiënten die werden behandeld met HDC/IL-2 kregen 136 (87%) ten minste twee behandelingen, 52 (33%) patiënten doorliepen alle 10 cycli. In de controlegroep startten 159 patiënten, 121 (76%) namen gedurende de periode van ten minste de twee eerste cycli aan het onderzoek deel en 47 (30%) gedurende de duur van 10 cycli (18 maanden).^{4,17} In beide groepen keerde de ziekte tijdens de periode van behandeling bij 84 patiënten terug.⁴ Als zichtbaar door de steile daling van de Kaplan-Meier curve voor de LFS, gebeurde dit vooral tijdens de eerste 12 maanden na randomisatie. Na ongeveer 18 maanden was het verloop van deze curve sterk afgevlakt.^{4,11} Van de met HDC/IL-2 behandelde patiënten bleven er gedurende het onderzoek 46 (30%) in remissie, in de controlegroep 27 (17%).^{4,11}

Tabel 2. Uitkomsten MP-MA-0201 onderzoek.^{4,11}

Groep/parameter	HDC/IL-2	Geen behandeling	P waarde/HR (95% BI)
<i>Alle patiënten</i>			
CR1 en CR1+: NITT	160	160	
Mediane vervolgduur, maanden	46,7	47,3	
Leukemievrije overlevingsduur, dagen mediaan (bereik)	324 (266-550)	264 (231-341)	0,010 / 0,71 (0,54-0,92) *
<i>Patiënten in eerste remissie (CR1)</i>			
CR1: NITT	129	132	
<i>Leukemievrije overleving</i>			
Leukemievrije overlevingsduur, dagen,	450 (293-974)	291 (232-406)	0,014 /

mediaan (bereik)			0,69 (0,51-0,93)
Percentage patiënten leukemievrij en in leven na 36 maanden, gemiddeld ± SE#	40 ± 4,4#	26 ± 3,8#	0,02
<i>Algehele overleving</i>			
Mediane overlevingsduur, maanden	9,2†	9,5†	0,158 / 0,78 (0,56-1,09)‡
Percentage patiënten in leven na 36 maanden, gemiddeld ± SE#	55 ± 4,4#	46 ± 4,4#	NS
CR1: patiënten in eerste complete remissie. CR1+: patiënten in tweede en volgende complete remissie. NITT: aantal deelnemers (N) of basis van intention to treat (ITT). SE: standard error. NS: niet significant. *gebaseerd op log-rank test, gestratificeerd naar land en status CR1 of CR1+. Percentage ('rate') berekend als 'Kaplan-Meier estimate' op dat tijdstip (na 36 maanden) ± SE. †binnen de groep met CR1, gerekend vanaf relapse tot overlijden. ‡gebaseerd op log-rank test, gestratificeerd naar land, en gerekend vanaf randomisatie tot overlijden.			

De toepassing van HDC/IL-2 leidde tot een significante verlenging van de ziektevrije overleving en een niet significante toename van het aantal patiënten dat drie jaar na randomisatie nog in leven was (tabel 2).^{4,17}

Invloed van voorbehandeling en deelnemende centra.²⁴ Volgens opgave van de fabrikant had 67% van de patiënten (HDC/IL-2: 66%, controle: 68%) consolidatiebehandeling gehad bestaande uit hooggedoseerd cytarabine (≥ 2 g/m² per dag gedurende ≥ 3 dagen). Deze was meestal voorafgegaan door inductiebehandeling met anthracyclinen in combinatie met cytarabine volgens het '3+7' schema. Binnen de subgroep die was voorbehandeld met hooggedoseerd cytarabine tijdens inductie of consolidatie bleef het effect op de leukemievrije overleving ((LFS) significant (adjusted hazard rate 1,52[1,08-2,12]).²⁴ Binnen de subgroep die was voorbehandeld met autologe stamceltransplantatie was het effect op leukemievrije overleving niet langer significant, maar het aantal patiënten in deze subgroep was klein.²⁴ Uit de subgroepenanalyse naar land bleek dat een significante verbetering van de leukemie-vrije overleving met HDC/IL-2 slechts in een drietal landen gevonden werd (V.S., Frankrijk en Israel), in andere landen werd geen verbetering of zelfs een niet-significante verslechtering gevonden. Het effect kon echter niet worden verklaard door één of enkele deelnemende centra, want effect van HDC/IL-2 bleef significant wanneer telkens gegevens van een deelnemend ziekenhuis uit de analyse werd geëlimineerd (zg. 'leave-one-center-out' methode).

Validatie surrogaat-eindpunten.²⁵ Voor patiënten in eerste remissie kon 61% van de variatie in OS verklaard worden door de LFS, wat zou kunnen betekenen dat de LFS een voorspeller was voor de OS. Er is geen validatie met gegevens van externe onderzoeken verricht.

Kwaliteit van leven²⁶. Ten opzichte van niet behandelde patiënten leidde de behandeling met HDC/IL-2 niet tot een significante toename, maar ook niet tot verlies van de kwaliteit van leven als vastgesteld met de EORTC QLC-C30 vragenlijst. Dit is een gegeneraliseerd oncologisch instrument met schalen voor globale gezondheid/kwaliteit van leven (QoL) en een aantal subschalen. Na 18 maanden (bezoek 22) was de gerapporteerde globale gezondheid/QoL bij patiënten in eerste remissie die behandeld waren met HDC/IL-2 vergelijkbaar met controlepatiënten (gemiddelde schaalscore ± standaarddeviatie 82,55 ± 15,17 versus 83,33 ± 18,19). Ook was de verandering in globale gezondheid/QoL ten opzichte van de uitgangswaarde, gemeten over de hele periode niet significant verschillend tussen de behandelarmen. Voor de subschalen werden evenmin significante verschillen tussen de behandelarmen gevonden met uitzondering van de subschaal sociaal functioneren (p=0,043).

Discussie: De toepassing van HDC in combinatie met laaggedoseerd IL-2 bij patiënten met AML die voor de eerste keer succesvol chemotherapeutisch waren behandeld leidde in het **MP-MA-0201**

onderzoek tot een significante verlenging van de leukemievrije overleving. Dit effect dat vooral na afloop van de behandeling (duur 18 maanden) tot stand kwam, resulteerde echter niet in een verbetering van de algehele overleving of van de kwaliteit van leven.

Op dit enige onderzoek is een aantal methodologische op- en aanmerkingen te maken:

- Er is een significant effect van HDC/IL-2 op de leukemie-vrije overleving gevonden, maar niet op de algehele overleving. De leukemievrije overleving is een surrogaat-eindpunt waarvan de auteurs in een recente publicatie hebben laten zien dat deze sterk was gecorreleerd met de algehele overleving (R^2 0,61 bij de patiënten in eerste remissie).²⁵ De betekenis van deze correlatie moet om een aantal redenen worden gerelativeerd: Ten eerste is er geen externe validatie met gegevens van andere onderzoeken verricht. Ten tweede is de leukemievrije overleving nog wel in gerandomiseerde opzet vastgesteld, maar de algehele overleving niet. Na terugkeer van de leukemie is immers in geen van beide groepen meer behandeld met HDC/IL-2. Er wordt dus een correlatie berekend tussen twee wezenlijk verschillende grootheden. Ten derde is een correlatie nooit bewijzend voor een causaal verband. Het is mogelijk dat andere oorzaken dan de behandeling met HDC/IL-2 verantwoordelijk waren voor de langere algehele overleving bij degenen met een langere leukemievrije overleving. Hierover kan slechts duidelijkheid ontstaan door in een gerandomiseerd onderzoek van goede kwaliteit rechtstreeks het verband tussen de behandeling en de algehele overleving te onderzoeken.
- De mediane leeftijd van patiënten in het MP-MA-0201 onderzoek was 55 jaar, waarmee de onderzochte patiënten doorgaans jonger waren dan de patiënten in de onderzoeken naar IL-2 monotherapie (uitgezonderd het onderzoek bij kinderen). In verschillende fase III onderzoeken waarin patiënten met alleen laaggedoseerd IL-2 werden behandeld, leidde dit niet tot een verbetering van de leukemievrije overlevingsduur of van andere indicatoren van het behandelresultaat.^{14,15,17-19,29} Relevant is onder andere het fase III onderzoek van Baer et al waarin 163 patiënten van 60 jaar en ouder in eerste complete remissie na inductietherapie met cytarabine, daunorubicine en etoposide behandeld werden met laag-gedoseerd IL-2 of 'geen behandeling'. Hierbij werd geen significant verschil in leukemievrije of algehele overlevingsduur gevonden.¹² In een ander gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met AML in eerste remissie na inductietherapie gebaseerd op hooggedoseerd daunorubicine of idarubicine, werden 161 patiënten (leeftijd 50-70 jaar) gerandomiseerd naar behandeling met IL-2 of geen behandeling.¹⁵ De leukemievrije en de algehele overleving verschilde niet significant tussen deze groepen, maar 43% van de patiënten in de IL-2-arm staakte de behandeling voortijdig in verband met bijwerkingen.¹⁵ Ook in gerandomiseerd onderzoek bij 289 kinderen met AML in eerste remissie na voorafgaande inductiebehandeling met cytarabine resulteerde onderhoudsbehandeling met IL-2 niet in significante verbetering van de leukemievrije of algehele overleving ten opzichte van geen behandeling.¹³ Een leeftijdafhankelijk verschil in effectiviteit staat overigens niet vast. Het is wel aannemelijk dat de toxiciteit van HDC/IL-2 therapie verschilt met de leeftijd, zie hiervoor sectie 3.b Ongunstige effecten.
- Omdat het onderzoek plaatsvond in zeer veel centra verspreid over 10 landen bestond er grote heterogeniteit in de typen inductiebehandeling die patiënten in het onderzoek hadden ondergaan. Alleen allogene stamceltransplantatie was uitgesloten. Gedetailleerde informatie over soort en dosis van de inductie- en consolidatietherapieën, en de verdeling daarvan over de behandelgroepen, ontbreekt.¹¹ Theoretisch is er zeker een 'carry-over' mogelijk van de resultaten van de uiteenlopende inductiebehandelingen die in de deelnemende centra in de 10 participerende landen werd gebruikt. Anders gezegd, er waren zodanige verschillen tussen de vooraf toegepaste chemotherapeutische behandelingen waren, dat deze hebben kunnen doorwerken in het uiteindelijke behandelresultaat van de beide behandelgroepen. Deze mogelijkheid van carry-over is ook in de nieuwere publicaties niet onderzocht.^{24,25} Hoewel beide armen gebalanceerd waren wat betreft het gebruik van hoge doses cytarabine, blijkt hoge dosis gedefinieerd te zijn als minstens 2 gram/m² voor 3 of meer dagen. In Nederland is het op dit moment gebruikelijk om in de tweede inductiekuur 6 dagen 2 gram/ m² cytarabine te geven. Verschillen tussen 3 en 6 dagen zijn zeer wel denkbaar. Daarover verschaffen de artikelen uit 2006 en 2011 geen informatie.^{13,24,25}

- De auteurs doen wel veel moeite om aan te tonen dat er geen centruminvloed op de resultaten is geweest: Het effect van HDC/IL-2 bleef significant wanneer telkens gegevens van een deelnemend ziekenhuis uit de analyse werd geëlimineerd (zg. 'leave-one-center-out' methode). De auteurs concluderen dat het effect daarom niet kon worden verklaard door één of enkele deelnemende centra.²⁴
- Het is niet duidelijk of in sommige centra alleen actieve of alleen controlebehandelingen zijn uitgevoerd. Gezien het open karakter van het onderzoek behoeft dit echter geen nadeel te zijn.
- Er is een subgroepanalyse gepubliceerd waarin een significant effect op de leukemievrije overleving blijft bestaan bij patiënten die waren voorbehandeld met hooggedoseerd cytarabine.²⁴ Hooggedoseerd cytarabine is bij oudere patiënten echter niet de meest gebruikelijke consolidatietherapie, vanwege de bijwerkingen;
- Er is een trend naar verlengde algehele overleving gevonden in de gecombineerde post-hoc subgroep die was voorbehandeld met hooggedoseerd cytarabine of autologe stamceltransplantatie: het aantal AML patiënten dat na 5 jaar nog in leven was met HDC/IL-2 versus controle was 52% vs. 35% (p=0,07). Deze post-hoc analyse is echter niet gepubliceerd (persoonlijke mededeling fabrikant) en bij post-hoc analyses zijn toevallsbevindingen niet uitgesloten.
- De subgroepenanalyse naar land laat een duidelijk verschil in het effect op de leukemievrije overleving tussen de landen zien.²⁴ Dit betekent dat de zorg die van land tot land verschilt een belangrijke invloed heeft gehad op de leukemievrije overleving. Voor het aantal witte bloedcellen bij diagnose en voor klassieke karyotypering waren de onderzoeksarmen goed gebalanceerd. Door ontbrekende gegevens had echter slechts 69% van de onderzochte patiënten een betrouwbare risicoclassificatie (zie EPAR, p. 33 van 54 en 49 van 54).⁴ Bepaalde cytogenetische kenmerken (translocaties en deleties) zijn sterke voorspellers voor een gunstig, intermediair of ongunstig beloop.²⁸ Daarom kan belangrijke heterogeniteit in de onderzoekspopulatie en onbalans tussen de behandelarmen niet worden uitgesloten. Ook dit is in de nieuwe publicaties niet geadresseerd. Voorts was moleculaire karakterisering van de leukemie ten tijde van het onderzoek nog niet voorhanden. Dit beperkt zeker de validiteit van het onderzoek.
- De onderbouwing van het werkingsmechanisme en de standaarddosis blijft summier en behandeling met IL-2 zonder toevoeging van HDC is onwerkzaam gebleken.
- Het onderzoek kon, gezien de bijwerkingen, niet geblindeerd worden uitgevoerd. Wel vond de analyse geblindeerd plaats.
- Doordat de patiëntinclusie in het MP-MA-0201 onderzoek in de periode 1998-2002 heeft plaatsgehad, is niet duidelijk in hoeverre de chemotherapie, als toegepast in dit onderzoek, overeenkomt met de tegenwoordige behandeling.
- De kwaliteit van leven, gemeten met de EORTC-QLQ-C30 (een gebruikelijk meetinstrument voor kwaliteit van leven in oncologische studies) was niet significant verslechterd of verbeterd bij behandeling met HDC/IL-2 ten opzichte van 'geen behandeling'.
- HDC/IL-2 is, behalve in MP-MA-0201, in slechts één verkennend niet-vergelijkend fase II onderzoek 'AML-I' getest voor wat betreft de werkzaamheid en optimale dosis. HDC/IL-2 is voorts alleen voor andere indicaties onderzocht (maligne melanoom, niercelcarcinoom en chronische hepatitis C).

Uiteindelijk is HDC/IL-2 als weesgeneesmiddel onder 'Exceptional circumstances' toegelaten, onder voorwaarde dat open-label vervolgonderzoek wordt opgezet om de veiligheid en effectiviteit te van histamine dihydrochloride/IL-2 te beoordelen bij ongeveer 350 patiënten met AML in eerste remissie, gestratificeerd naar leeftijd en met goed-gekaracteriseerde morfologische, cytogenetische en moleculaire profielen, en met een nader te bepalen controlebehandeling. In het kader van de voorlopige registratie is een dergelijk onderzoeksprotocol opgesteld,⁴ maar in een verklaring op 28 mei 2010 heeft de CHMP zo'n onderzoek niet haalbaar bevonden.

Conclusie: Het fase III onderzoek naar toepassing van HDC/IL-2 kent dusdanige methodologische tekortkomingen dat de gunstige effecten (vijf maanden langere leukemievrije overlevingsduur ten opzichte van geen behandeling, geen significant verschil in algehele overlevingsduur) onvoldoende zijn onderbouwd. Er is geen significant effect op de kwaliteit van leven gerapporteerd.

3.b. Ongunstige effecten – bijwerkingen/ ‘Adverse Events’

De veiligheid van HDC/IL-2 is onderzocht bij 199 patiënten met AML in eerste remissie (CR1) of volgende remissie (CR1+) (fase III-onderzoek **MP-MA-0201**: n=160, van wie CR1: n=129, CR1+: n=31, fase II-onderzoek **AML-1**: n=39). Van drie van deze 199 patiënten zijn geen veiligheidsgegevens bekend (ontbrekende gegevens). Uit de controlegroep met ‘geen behandeling’ van het **MP-MA-0201** onderzoek zijn veiligheidsgegevens bekend van 160 patiënten (in het EPAR: 147 van de 160 patiënten.^{11,4} De bijwerkingen (of op bijwerkingen lijkende verschijnselen als gevolg van de onderliggende ziekte) die bij met HDC/IL-2 behandelde patiënten optraden en hun gevolg voor deelname aan de onderzoeken zijn vermeld in tabel 3. Het onderscheid tussen bijwerkingen, als gevolg van de onderzoeksmedicatie, en de verschijnselen van de onderliggende ziekte is niet altijd te maken. Daarom worden in tabel 3 ter vergelijking ook de op bijwerkingen lijkende verschijnselen in de controlegroep met ‘geen behandeling’ weergegeven. De meeste bijwerkingen van patiënten met AML met HDC/IL-2 hielden waarschijnlijk verband met het laaggedoseerd IL-2, maar ook het onderscheid tussen de bijwerkingen van de HDC en die van IL-2 is niet goed mogelijk.

Bijwerkingen of op bijwerkingen lijkende verschijnselen traden vaker op in de HDC/IL-2 arm dan in de onderzoeksarm met ‘geen behandeling’ (alle bijwerkingen: 33 v. 17%, ernstige bijwerkingen [‘SAE’s’] 24,0 vs. 21,8%).⁴

Tabel 3. ‘Adverse Events’ (Bijwerkingen of op bijwerkingen lijkende ziekteverschijnselen)* van patiënten met AML uit met HDC/IL-2 uitgevoerde onderzoeken^{4,11,17}.

Frequentie/bijwerking	HDC/IL-2 (N=196)	Controle (geen behandeling) (N=147)
Meest voorkomend (≥ 15%)	Rood worden van het gezicht (‘flushing’)(81%), Hoofdpijn (57%), Vermoeidheid (43%), Granuloom op de injectieplaats (40%), Koorts (42%), Erytheem op de injectieplaats (35%).	Nasopharyngitis (16%), Vermoeidheid (15%), Koorts (15%), Luchtweginfecties (15%).
Zeer vaak voorkomend (10-15%)	Misselijkheid, Hoest, Duizeligheid, Gewrichtspijn, Nasopharyngitis, Jeuk op de plaats van toediening, Thrombocytopenie, Eosinofilie, Hypotensie.	Diarree, Misselijkheid, Angst, Hoest, Rugpijn, Hoofdpijn, Gewrichtspijn.
Vaak voorkomend (1-10%)	Gebrek aan eetlust, Slapeloosheid, Hartkloppingen, Verstopte neus, Braken, Pijn in de bovenbuik, Droge mond, Erytheem, Nachtzweeten, Rugpijn, Zwelling op de plaats van injectie.	Neutropenie, Thrombocytopenie, Pijn op de borst, Perifeer oedeem, Pijn in de ledematen, Duizeligheid, Slapeloosheid, Huiduitslag.
Bijwerkingen door behandelaar gerelateerd aan de behandeling	193 (98%)	0 (0%)
Vroegtijdig staken van de behandeling		

als gevolg van bijwerkingen	59 (30%)	1 (< 1%)#
Zeer ernstige of levensbedreigende bijwerkingen	91 (46%)	64 (44%)
Ernstige bijwerkingen (SAE's)	47 (24%)	32 (22%)
(Zeer) ernstige bijwerkingen ('treatment-emergent AE's')		
(grade 3/4):	19 (10%)	3 (2%)
- Thrombocytopenie	13 (7%)	0 (0%)
- Hoofdpijn	5 (3%)	1 (< 1%)
- Neutropenie,	4 (2%)	1 (< 1%)
- Koorts	4 (2%)	0 (0%)
- Diarree		
<p>HDC/IL-2: histamine dihydrochloride/interleukine-2. Aantallen (%) hebben betrekking op aantal (%) patiënten. * Het onderscheid tussen bijwerking en sommige ziekteverschijnselen is niet altijd te maken. Van de ziekteverschijnselen die als bijwerking in het EPAR zijn gerapporteerd wordt tevens de frequentie in de groep met 'geen behandeling' weergegeven, ter vergelijking. # Het EPAR vermeldt niet welke behandeling werd gestaakt, mogelijk is ondersteunende therapie bedoeld.</p>		

De toevoeging HDC aan de behandeling met IL-2 leidde vooral tot het ontstaan van bijwerkingen als roodheid in het gezicht ('flushing'), hoofdpijn, hartkloppingen en reacties op de plaats van injectie zoals erytheem, granuloom, jeuk, ontsteking en pijn. Een aantal van deze bijwerkingen wordt echter ook door IL-2 veroorzaakt.¹⁶ De overige bijwerkingen (o.a. thrombocytopenie) werden vooral veroorzaakt door IL-2 waarbij de ernst en frequentie veel minder waren dan als vermeld voor hooggedoseerd IL-2.¹⁶ Een precies onderscheid tussen de bijwerkingen van de twee behandelingen is echter niet te maken. De bij de controlegroep waargenomen verschijnselen geven het verloop van de aandoening weer alsmede het effect van eventuele in het kader van de verlening van de beste ondersteunende zorg gegeven behandelingen.^{4,11,17}

In de onderzoeken naar AML kwamen 4 overlijdensgevallen tijdens of kort na de behandeling met HDC/IL-2 voor en 1 overlijden in de controlegroep. Al deze gevallen konden worden toegewezen aan de onderliggende ziekte en niet aan de onderzoeksmedicatie. Daarnaast is de veiligheid van HDC/IL-2 onderzocht bij patiënten met gemetastaseerd melanoom. Ook hier werden geen rechtstreeks aan de behandeling gerelateerde overlijdensgevallen waargenomen.⁴

De mediane leeftijd van de patiënten in het onderzoek naar bijwerkingen van HDC/IL-2 was 55 jaar, jonger dan de populatie in de meeste onderzoeken naar IL-2 monotherapie. Bij toepassing in de praktijk, namelijk bij patiënten die in het algemeen ouder zijn dan 65 jaar, is het aannemelijk dat de bijwerkingen van HDC/IL-2 ongunstiger uitvallen dan in tabel 3.

Conclusie: De bijwerkingen bestonden uit roodheid in het gezicht ('flushing'), verlaging van de bloeddruk, hoofdpijn, hartkloppingen en reacties op de plaats van injectie. Er vonden geen fatale bijwerkingen plaats. Bijwerkingen bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet onderzocht.

3.c.1. Ervaring

IL-2 is al gedurende meer dan 10 jaar beschikbaar. Hoewel histamine een reeds lang bekende stof is met een natuurlijke rol in (patho-)fysiologie van het menselijk lichaam en subcutaan wordt toegepast als referentiemiddel in de allergologie, is de ervaring met HDC als toevoeging aan de behandeling met IL-2 beperkt tot 1.188 patiënten die voornamelijk in onderzoeksverband met HDC zijn behandeld⁴. Als toevoeging aan IL-2 is met HDC daarom nog maar beperkte ervaring opgedaan.

Conclusie: De ervaring met de vaste combinatie van HDC met IL-2 opgedane ervaring is beperkt. De ervaring met IL-2 als monotherapie is ruim.

3.c.2. Toepasbaarheid

Als gevolg van onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van HDC/IL-2 bij patiënten ouder dan 60 jaar is de registratie beperkt tot patiënten met een leeftijd jonger dan 60 jaar.^{4,17}

Contra-indicaties:

- een substantieel tekortschietende hartfunctie, bijvoorbeeld als veroorzaakt door hartfalen NYHA-klasse III-IV.
- een gelijktijdige behandeling met een systemisch corticosteroid, clonidine en/of een H₂-receptor blokkerend geneesmiddel.
- het hebben ondergaan van een allogene stamceltransplantatie, want voor deze groep is HDC/IL-2 niet onderzocht.
- zwangerschap en het geven van borstvoeding.¹⁷

Specifieke groepen. De SPC beveelt voorzichtigheid aan bij:

- patiënten met een slecht gecompenseerde hartfunctie. Tijdens de behandeling dient men bedacht te zijn op het ontstaan van complicaties als gevolg van hypotensie en/of hypovolemie.
 - patiënten met symptomatisch perifeer arterieel lijden, momenteel of in het verleden peptisch of oesofageaal ulcuslijden met een bloedingsgeschiedenis en klinisch significant nierlijden en beroerte binnen de laatste 12 maanden (zo nodig dient gelijktijdig met een protonpompremmer te worden behandeld).
 - patiënten met infecties die met een antibioticum, antimycoticum of een antiviraal middel worden behandeld, en bij patiënten die binnen 14 dagen voor het begin van de behandeling met HDC/IL-2 met deze middelen werden behandeld (muv. een profylactische behandeling).
 - patiënten met een auto-immuunziekte (waaronder systemische lupus, inflammatoire darmziekte, psoriasis en reumatoïde artritis) in de voorgeschiedenis.
 - patiënten die worden behandeld met:
 - bètablokkers of andere antihypertensiva,
 - H₁-blokkerende middelen en neuroleptica (antipsychotica) met H₁-receptorblokkerende eigenschappen,
 - tricyclische antidepressiva met (mogelijke) H₁- en H₂-receptorblokkerende eigenschappen,
 - monoamineoxidaseremmers en middelen tegen malaria en trypanosomiasis (interactie met metabolisme van HDC),
 - neuromusculair blokkerende middelen, narcotische analgetica en diverse contrastmiddelen (mogelijke vrijzetting van endogeen histamine).
 - patiënten met verminderde lever- en/of nierfunctie.
- Gebruik bij personen onder de 18 jaar wordt niet aanbevolen.¹⁷

Interacties: toepassing van HDC/IL-2 kan de werkzaamheid van de hierboven genoemde groepen geneesmiddelen doen veranderen¹⁷.

Overig:

- vrouwen die zwanger zouden kunnen worden en seksueel actieve mannen moeten een effectieve anticonceptiemethode toepassen wanneer zij met HDC/IL-2 worden behandeld.
- het gebruik van HDC mogelijk leiden tot een zodanige bloeddrukverlaging dat verschijnselen ontstaan als duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of wazig zien. Tot één uur na toepassing van HDC mag daarom geen auto worden bestuurd of machines worden bediend.¹⁷

Discussie: de toepassing van HDC/IL-2 wordt beperkt door de contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen van zowel IL-2 als HDC. Het is echter onduidelijk of alle met het gebruik van IL-2 samenhangende beperkingen, die gebaseerd zijn op de uitkomsten van klinische onderzoeken bij patiënten met gemetastaseerde niercelkanker waarbij IL-2 in hoge dosering werd gebruikt¹⁶, van toepassing zijn op in remissie zijnde patiënten met AML bij wie IL-2 een lagere dosering wordt toegepast.^{4,17}

Conclusie: De geregistreerde toepassing van HDC wordt vooral beperkt door het gelijktijdig gebruik van IL-2. HDC/IL-2 mag onder meer niet worden toegepast bij patiënten met ernstig hartfalen en patiënten die systemische corticosteroiden gebruiken.

3.c.3. Gebruiksgemak

De eerste behandeling met HDC/IL-2 dient onder medisch toezicht te geschieden. Daarna kan IL2/HDC in beginsel door de patiënt zelf worden toegediend. Toepassing bij de patiënt thuis kan echter niet plaatsvinden wanneer de toediening van IL-2 en/of HDC naar verwachting nog kan leiden tot cardiovasculaire complicaties of andere ernstige acute bijwerkingen.^{7,16,17}

Conclusie: HDC/IL2 kan doorgaans op eenvoudige wijze door de patiënt zelf worden toegediend.

3.d. Eindconclusie therapeutische waarde

Gezien de belangrijke methodologische beperkingen van het fase III onderzoek zijn er onvoldoende gegevens om de effectiviteit van HDC/IL-2 met zekerheid vast te stellen. Er bestaat mogelijk een samenhang tussen deze leukemievrije overleving en de algehele overleving, maar dit is niet bewezen. Het beschreven voordeel van vijf maanden langere leukemievrije overlevingsduur ten opzichte van geen behandeling, zonder significant verschil in algehele overlevingsduur of kwaliteit van leven, is beperkt. Aan het gebruik van HDC/IL-2 zijn duidelijk meer (niet-ernstige) bijwerkingen verbonden dan aan niet-behandelen. Bijwerkingen bij ouderen zijn niet onderzocht. De ervaring met HDC in combinatie met IL-2 is beperkt, die met IL-2 als monotherapie is ruim. De geregistreerde toepassing van HDC wordt vooral beperkt door het gelijktijdig gebruik van IL-2. HDC/IL-2 kan op eenvoudige wijze door de patiënt zelf worden toegediend. Wanneer de onzekere en beperkte gunstige effecten worden afgewogen tegen de ongunstige effecten komt de CFH tot de conclusie dat de behandeling met HDC/IL-2 als onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in eerste remissie een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de huidige praktijk van niet behandelen.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4.a. Claim van de fabrikant

HDC/IL-2 wordt toegepast om na de chemotherapie overgebleven leukemiecellen te vernietigen zodat terugkeer van de ziekte mogelijk wordt voorkomen. Er zijn geen andere behandelingen dan HDC/IL-2 beschikbaar die als onderhoudsbehandeling na chemotherapie kunnen worden ingezet. Aldus toegepast leidde de behandeling met HDC/IL-2 bij patiënten met een leeftijd jonger dan 60 jaar tot een significante verlenging van ziekte (leukemie-) vrije overleving met meer dan vijf maanden, een verlenging van de overlevingsduur en een toename van het driejarige overlevingspercentage. In vergelijking met niet behandelde patiënten deden zich bij met HDC/IL-2 behandelde patiënten weinig ernstige of zeer ernstige bijwerkingen voor. Met de toepassing van IL-2 bestaat ruime ervaring. HDC/IL-2 kan door de meeste patiënten thuis zelf worden toegediend. Doordat er geen andere behandelingen voor een vergelijkbare toepassing beschikbaar zijn, heeft HDC/IL-2 bij de bovengenoemde toepassing een therapeutische meerwaarde.

4.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

In één fase III onderzoek was het effect van een behandeling met HDC/IL-2 bij patiënten met AML die na een eerste behandeling met chemotherapie leukemievrij waren en die geen ASCT hadden ondergaan beperkt tot een significante verlenging van ziekte (leukemie-) vrije overleving met meer dan vijf maanden zonder dat dit resulteerde in een significante verlenging van de overlevingsduur of een toe- of afname van de kwaliteit van leven. Prospectieve onderzoeken in het kader van de registratie die zijn opgezet om deze vraag te kunnen beantwoorden zijn niet haalbaar bevonden. Over het werkingsmechanisme bestaan nog vraagtekens en werkzaamheid van IL-2 als monotherapie is niet aangetoond. Aan het gebruik van HDC/IL-2 zijn duidelijk meer (niet-ernstige) bijwerkingen verbonden dan aan niet- behandelen. De bijwerkingen bij een oudere patiëntpopulatie zijn niet onderzocht, ofschoon deze groep voor de praktijk het belangrijkste is.. Gezien de belangrijke methodologische beperkingen van het fase III onderzoek zijn er onvoldoende gegevens om de effectiviteit van HDC/IL-2 met zekerheid vast te stellen. Er bestaat

mogelijk een samenhang tussen deze leukemievrije overleving en de algehele overleving, maar dit is niet bewezen. Wanneer de gunstige effecten worden afgewogen tegen de ongunstige effecten, heeft HDC/IL-2 als onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in eerste remissie een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de huidige praktijk van niet behandelen.

5. Literatuur

1. Loewenberg B and Ossenkoppele GJ. Acute myeloïde leukemie bij volwassenen. In: Loewenberg B, et al., (eds). Handboek Hematologie. Utrecht: de Tijdstroom, 2008: 453-70.
2. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-74.
3. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116:3147-56.
4. CHMP/EMA. EPAR histamine dihydrochloride (Ceplene) EMEA/H/C/000796. Londen: CHMP/EMA, 2008. via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000796/human_med_000691.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
5. IKCNet.nl . Cijfers over kanker in Nederland. IKCNET nl, 2011. via www.ikcnet.nl.
6. Redaelli A, Stephens JM, Brandt S, et al. Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat Rev* 2004;30:103-17.
7. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:1710-7.
8. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996;88:2841-51.
9. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113:4179-87.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology. (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2011. www.nccn.org, 2011. Geraadpleegd in July 2011 via www.nccn.org.
11. Baer MR. Is there a role for maintenance therapy in acute myeloid leukaemia? *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:517-21.
12. Smits EL, Berneman ZN, Van Tendeloo VF. Immunotherapy of acute myeloid leukemia: current approaches. *Oncologist* 2009;14:240-52.
13. Brune M, Castaigne S, Catalano J, et al. Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial. *Blood* 2006;108:88-96.
14. Baer MR, George SL, Caligiuri MA, et al. Low-dose interleukin-2 immunotherapy does not improve outcome of patients age 60 years and older with acute myeloid leukemia in first complete remission: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *J Clin Oncol* 2008;26:4934-9.
15. Lange BJ, Smith FO, Feusner J, et al. Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *Blood* 2008;111:1044-53.
16. Romero AI, Thoren FB, Aurelius J, et al. Post-consolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in AML. *Scand J Immunol* 2009;70:194-205.
17. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol* 2010;28:808-14.
18. Blaise D, Attal M, Reiffers J, et al. Randomized study of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in first complete remission. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:91-8.
19. Blaise D, Attal M, Pico JL, et al. The use of a sequential high dose recombinant interleukin 2 regimen after autologous bone marrow transplantation does not improve the disease free survival

- of patients with acute leukemia transplanted in first complete remission. *Leuk Lymphoma* 1997;25:469-78.
20. Thoren FB, Romero AI, Brune M, et al. Histamine dihydrochloride and low-dose interleukin-2 as post-consolidation immunotherapy in acute myeloid leukemia. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:1217-23.
21. Hellstrand K, Asea A, Dahlgren C, et al. Histaminergic regulation of NK cells. Role of monocyte-derived reactive oxygen metabolites. *J Immunol* 1994;153:4940-7.
22. Mellqvist UH, Hansson M, Brune M, et al. Natural killer cell dysfunction and apoptosis induced by chronic myelogenous leukemia cells: role of reactive oxygen species and regulation by histamine. *Blood* 2000;96:1961-8.
23. CHMP/EMA. SPC histamine dihydrochloride (Ceplene) EMEA/H/C/000796. Londen: CHMP/EMA, 2011. Geraadpleegd in July 2011 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000796/WC500023116.pdf.
24. Buyse M, Squifflet P, Lucchesi KJ, et al. Assessment of the consistency and robustness of results from a multicenter trial of remission maintenance therapy for acute myeloid leukemia. *Trials* 2011;12:86.
25. Buyse M, Michiels S, Squifflet P, et al. Leukemia-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in the evaluation of maintenance therapy for patients with acute myeloid leukemia in complete remission. *Haematologica* 2011;
26. EpiCept Corporation. Clinical Study report Addendum - Trial MP-MA-0201 - Report on quality of life measures. 2011;2-94.
27. Buyse M, Squifflet P, Lange BJ, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized trials evaluating IL-2 monotherapy as remission maintenance therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;117:7007-13.
28. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-33.
29. Cortes JE, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. A pilot study of interleukin-2 for adult patients with acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Cancer* 1999;85:1506-13.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 september 2011.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Bij patiënten met AML die (na inductie- en eventueel consolidatietherapie) in eerste remissie verkeren ziet de CFH geen plaats voor onderhoudsbehandeling met histamine dihydrochloride in combinatie met interleukine-2 (HDC/IL-2). Deze behandeling dient daarom alleen in onderzoeksverband te worden toegepast.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: dihydrochloride (Ceplene®)

Aanvraag: 1B

Besproken op: 24 januari 2011 en 26 september 2011

24 januari 2011

Agendapunt 6.

Histamine dihydrochloride (Ceplene®); 1b; acute myeloïde leukemie AML) CFH 166/4

Inleiding

Het is gebruikelijk om patiënten met acute myeloïde leukemie in eerste remissie afwachting te benaderen en alleen beste ondersteunende zorg te verlenen. Met HDC/IL-2 is in één fase III onderzoek verlenging van de remissieduur (ofwel leukemievrije overlevingsduur) met ongeveer vijf maanden aangetoond, in vergelijking met niet behandelen. Aan het onderzoek zijn diverse methodologische tekortkomingen verbonden. Van IL-2 monotherapie als onderhoudsbehandeling is in diverse eerdere onderzoeken geen werkzaamheid aangetoond. De onderbouwing van het werkingsmechanisme en de standaarddosis van HDC in één enkel fase II onderzoek is erg summier.

Discussie

Indien de CFH de verlenging van de remissieduur met HDC/IL-2 als voldoende onderbouwd beschouwt, dan moet deze verlenging gewogen worden ten opzichte van de nadelen van de behandeling, namelijk milde-matige bijwerkingen zoals 'flushing' bij ongeveer 30% van de patiënten, zonder verandering (noch verbetering noch verslechtering) van de kwaliteit van leven.

Echter de CFH acht de verlenging van de remissieduur niet voldoende onderbouwd, omdat het fase III onderzoek teveel methodologische tekortkomingen heeft. De inclusie vond plaats in de periode 1998 tot 2002 in 100 centra in 10 landen en er is weinig informatie over de toegepaste inductie- en consolidatietherapieën of over de wijze waarop dit in het behandelresultaat heeft doorgewerkt. Evenmin is er gedetailleerde informatie over de verdeling van deze voorbehandelingen en van andere prognostisch relevante factoren (cytogenetische en moleculaire markers) over de behandelarmen. Het is onduidelijk of er per centrum is gerandomiseerd en hoe de randomisatie in de praktijk heeft plaatsgevonden. Gezien het grote aantal deelnemende centra ten opzichte van het totale aantal onderzochte patiënten is het waarschijnlijk dat er enkele centra zijn waarin slechts een paar patiënten hebben deelgenomen. Het onderzoek kon niet dubbelblind worden uitgevoerd. Uitkomsten met betrekking tot de kwaliteit van leven zijn niet getalsmatig weergegeven. In feite is de commissie over deze onderzoeksuitkomsten niet geïnformeerd. Voor verdere bespreking van de methodologie wordt verwezen naar het FT-rapport.

FT-rapport

De Commissie acht de methodologische tekortkomingen goed verwoord in het rapport. Wel ziet de commissie graag in de eindconclusie therapeutische waarde de opsomming van de vijf criteria terug (gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak). Samen leiden deze tot de conclusie minderwaarde. Van de vijf criteria geeft het eerste, de gunstige effecten, de doorslag aangezien de werkzaamheid en effectiviteit naar het oordeel van de commissie onvoldoende zijn onderbouwd.

Ten aanzien van de onderzoeken naar IL-2 monotherapie: deze studies includeerden overwegend patiënten boven de 60 jaar, terwijl hier de combinatie HDC/IL-2 is onderzocht bij patiënten waarvan 60% jonger was dan 60. Dit moet vermeld worden in het FT-rapport.

Tabel 3: bijwerkingen. Het gaat hier om Adverse drug events. Verder worden er enkele tekstuele opmerkingen gemaakt, die worden aangepast in het FT-rapport. Onder conclusie van pagina 3 van 4 toevoegen dat er onvoldoende bewijs is voor werkzaamheid van het middel.

In het CFH-advies moet krachtiger en korter geformuleerd worden dat de CFH geen plaats ziet voor onderhoudsbehandeling met HDC/IL-2. De laatste zin blijft staan.

Besluit

Het FT-rapport wordt conform de discussie aangepast, en kan worden uitgestuurd naar de belanghebbende partijen.

26 september 2011

Agendapunt 5

histamine dihydrochloride (Ceplene®;1B) CFH 175/3

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking na de klokstop bij de beoordeling van histamine in combinatie met interleukine-2, voor de onderhoudsbehandeling van acute myeloïde leukemie (AML) na een eerste remissie. Vóór de klokstop was de Commissie tot het conceptoordeel van therapeutische minderwaarde gekomen. De beroepsgroep is geconsulteerd en de fabrikant heeft nieuwe analyses van bestaande onderzoeksgegevens aangeleverd.

Discussie

De Commissie stelt vast dat er onvoldoende nieuwe gegevens zijn om de conceptconclusies te herzien. Bijwerkingen bij patiënten boven de 65 jaar zijn niet onderzocht, maar de Commissie vraagt zich af of dit niet ook geldt voor de werkzaamheid. De Commissie adviseert om niet te spreken van 'jongere patiënten' die onderzocht zijn, maar de mediane leeftijd van 55 jaar te noemen voor de onderzoeksgroep en 67 jaar voor AML. Daarnaast wordt voorgesteld om in de samenvatting meer expliciet te benoemen dat bij circa 25% van de patiënten geen karyotypering verricht is en minder expliciet te benadrukken dat er geen moleculaire risicostratificatie is toegepast.

Besluit

De Commissie besluit dat histamine in combinatie met interleukine-2, voor de onderhoudsbehandeling van acute myeloïde leukemie (AML) na een eerste remissie, een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van geen behandeling vanwege onvoldoende aangetoonde effectiviteit en meer bijwerkingen.