

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015120629

Datum 21 oktober 2015
Betreft GVS rapport 15/15: propranololdrank (Hemangiol®)
Uw Kenmerk CIBG-15-0580

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

Onze referentie
2015120629

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 juli 2015 (CIBG-15-0580) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of propranololdrank (Hemangiol®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Indien dat niet het geval is, vraagt u om een beoordeling van de therapeutische waarde van dit middel voor de betreffende indicatie. Eveneens vraagt u voor dit geneesmiddel de kosten per patiënt voor de standaardtherapie en de nieuwe therapie te toetsen. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport, het GVS-rapport en de budgetimpactanalyse die als bijlage zijn toegevoegd. Er is aan de fabrikant vrijstelling voor een farmaco-economische analyse verleend.

Hemangiol® is beschikbaar als 3,75 mg/ml drank. Hemangiol® (propranololdrank) is geïndiceerd voor de behandeling van prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is:

- levens- of functiebedreigend hemangioom,
- geïlcereerd hemangioom met pijn en/of gebrek aan respons op eenvoudige maatregelen voor wondverzorging,
- hemangioom met een risico op blijvende littekens of ontsiering.

De behandeling moet gestart worden bij kinderen in de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden.

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Voor baby's met infantiel hemangioom, die de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden hebben bij de start van de behandeling, is een aparte toedieningsvorm ontwikkeld. Hemangiol® (propranololdrank) wordt met behulp van een meegeleverde doseerspuit rechtstreeks in de mond van de baby toegediend en is hierdoor makkelijk toe te dienen aan baby's. Hemangiol® drank is niet onderzocht bij volwassenen.

Op basis van de geldende criteria is Hemangiol® drank niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering dient de therapeutische waarde te worden bepaald.

Therapeutische waarde

Volgens de behandelrichtlijn van de ouder- en patiëntenvereniging voor hemangiomen en vasculaire malformaties (HEVAS) is propranolol sinds 2008 eerste keuze behandeling voor infantiel hemangioom. Dit betreft onder andere het FNA preparaat propranololdrank 1 mg/ml. Studies met off-label propranolol hadden een vrij korte duur en/of variabele dosering van propranolol. Derhalve is propranololdrank (Hemangiol®) in het farmacotherapeutisch rapport vergeleken met placebo en is evidentie uit studies met off-label propranolol gebruikt als ondersteunend bewijs.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van infantiele hemangiomen propranololdrank een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo. De precieze effectgrootte is niet duidelijk. Het is niet waarschijnlijk dat een precieze effectschatting zal komen, vanwege ethische bezwaren tegen nieuwe placebogecontroleerde onderzoeken in de toekomst.

Budgetimpactanalyse

Opname op lijst 1B van het GVS van Hemangiol® (propranololdrank) bij infantiele hemangiomen gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 1,0 - € 1,1 miljoen. Hierbij is uitgegaan van 595 patiënten per jaar met infantiel hemangioom, die bij start van de behandeling niet ouder zijn dan 5 maanden en niet langer behandeld worden dan 6 maanden.

Er bestaat onzekerheid over de duur van behandeling en de dosering, door onzekerheid over de werkelijke gemiddelde leeftijd (en daarmee gewicht) van de patiënten bij aanvang van de behandeling in de dagelijkse praktijk.

Er vindt substitutie plaats door besparing van kosten van propranolol apotheekbereidingen.

Advies

Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u Hemangiol® (propranololdrank) op te nemen op bijlage 1B. Hemangiol® (propranololdrank) 3,75 mg/ml zal het FNA preparaat propranololdrank 1 mg/ml voor deze indicatie vervangen. Opname op lijst 1B gaat gepaard met meerkosten.

Hoogachtend,

prof. dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

GVS-rapport 15/15
propranolol (Hemangiol®)

Datum	22 september 2015
Status	definitief

Colofon

Zaaknummer	2014079174
Volgnummer	2015098275
Contactpersoon	Pauline Pasman plv. secretaris Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) +31 (0)20 797 8026
Auteur(s)	mw. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Propranolol (Hemangiol®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het beoordelingsrapport. Propranolol tabletten/capsules en propranolol drank bevatten dezelfde werkzame stof. De propranol drank (Hemangiol®) is niet onderzocht bij volwassenen. Voor baby's is het doseren met tabletten of capsules niet goed mogelijk. Om het toedienen te vereenvoudigen is speciaal voor baby's een aparte toedieningsvorm ontwikkeld. Hemangiol® drank wordt met behulp van een meegeleverde doseerspuit rechtstreeks in de mond van de baby toegediend en is hierdoor makkelijk toe te dienen aan baby's. Hemangiol® drank is de enige geregistreerde propranolol drank en is uitsluitend geregistreerd voor baby's met infantiel hemangioom, die de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden hebben bij de start van de behandeling.—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling budgetimpactanalyse—10
- 3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

1 Inleiding

In de brief van 10 juli 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel propranolol (Hemangiol®).

1.1 **Propranolol (Hemangiol®)**

Samenstelling

3,75 mg propranolol base/ml drank
120 ml per verpakking

Geregistreerde indicatie

Behandeling van prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is:

- levens- of functiebedreigend hemangioom,
- geÛlcereerd hemangioom met pijn en/of gebrek aan respons op eenvoudige maatregelen voor wondverzorging,
- hemangioom met een risico op blijvende littekens of ontsiering.

De behandeling moet gestart worden bij kinderen in de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden.

Dosering

De dosering wordt uitgedrukt in propranololbase. De aanbevolen startdosis is 1 mg/kg/dag die over twee afzonderlijke doses van 0,5 mg/kg wordt verdeeld. Het wordt aanbevolen om de dosis onder medisch toezicht tot de therapeutische dosis als volgt te verhogen: 1 mg/kg/dag gedurende 1 week, dan 2 mg/kg/dag gedurende 1 week en dan 3 mg/kg/dag als onderhoudsdosis.

De duur van de behandeling is 6 maanden.

De therapeutische dosis bedraagt 3 mg/kg/dag, die ook in 2 afzonderlijke doses van elk 1,5 mg/kg moet worden toegediend, één 's morgens en één in de late namiddag, met een tijdsinterval van minstens 9 uur tussen twee innamen. Het geneesmiddel moet tijdens of onmiddellijk na een voeding worden ingenomen.

1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of propranolol drank (Hemangiol®) onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van propranolol is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Propranolol tabletten en propranolol capsules met gereguleerde afgifte 'Retard' zijn opgenomen in het GVS cluster C07AA05. Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is'. Omdat clustering plaats vindt op basis van de werkzame stof komen voor toetsing van onderlinge vervangbaarheid propranolol capsules en tabletten in aanmerking.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Propranolol tabletten en capsules en propranolol drank (Hemangiol®) bevatten dezelfde werkzame stof. Het indicatiegebied is daarmee in principe gelijksoortig.

Conclusie: Het indicatiegebied is in principe gelijksoortig.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Propranolol drank (Hemangiol®) en propranolol capsules en tabletten worden allen oraal toegediend. Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Voor baby's met infantiel hemangioom, die de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden hebben bij de start van de behandeling, is een aparte toedieningsvorm ontwikkeld. Hemangiol® drank wordt met behulp van een meegeleverde doseerspuit rechtstreeks in de mond van de baby toegediend en is hierdoor makkelijk toe te dienen aan baby's. Hemangiol® drank is niet onderzocht bij volwassenen. Voor deze baby's met infantiel hemangioom is het doseren met tabletten of capsules niet goed mogelijk.

Conclusie: er is sprake van een verschil in leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het beoordelingsrapport.

Propranolol tabletten/capsules en propranolol drank bevatten dezelfde werkzame stof. De propranolol drank (Hemangiol®) is niet onderzocht bij volwassenen.

Voor baby's is het doseren met tabletten of capsules niet goed mogelijk. Om het toedienen te vereenvoudigen is speciaal voor baby's een aparte toedieningsvorm ontwikkeld. Hemangiol® drank wordt met behulp van een meegeleverde doseerspuit rechtstreeks in de mond van de baby toegediend en is hierdoor makkelijk toe te dienen aan baby's.

Hemangiol® drank is de enige geregistreerde propranolol drank en is uitsluitend geregistreerd voor baby's met infantiel hemangioom, die de leeftijd van 5 weken tot

5 maanden hebben bij de start van de behandeling.

Conclusie: er is sprake van een klinisch relevant verschil.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van verschil in leeftijdscategorie en een klinisch relevant verschil in eigenschappen is propranolol (Hemangiol® drank) niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan propranolol (Hemangiol®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of propranolol in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

In 2013 heeft de ouder- en patiëntenvereniging HEVAS een behandelrichtlijn uitgebracht, die propranolol positioneert als eerste keuze behandeling voor infantiel hemangioom (IH). Voorheen was prednisolon het eerste keuze middel. Propranolol is de enige en gebruikelijke behandeling voor infantiel hemangioom. De therapeutische waarde van propranolol is vergeleken met placebo, waarbij evidentie op basis van off-label propranolol gebruikt is als ondersteunend bewijs voor de therapeutische waarde van het geregistreerd product. Voor onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Gunstige effecten

Een RCT met propranolol (Hemangiol®) wijst in de richting van een klinisch relevant voordeel t.o.v. placebo bij het bereiken van minimale teleangiëctasie, erytheem, huidverdikking, zwelling en/of anatomische vervorming, in zes maanden, bij matig aangedane kinderen die behandeling starten tussen de leeftijd van 1 maand en 5 maanden. De precieze grootte van het effect is onzeker en kan moeilijk in de toekomst nader onderzocht worden. Het is niet (meer) haalbaar om placebo toe te dienen en al helemaal niet voor een lange periode, hetgeen nodig zou zijn om te kunnen vaststellen in hoeverre IH kan verbeteren via natuurlijk beloop. Bij een vergelijkbare patiëntenpopulatie en ook bij oudere, ernstiger aangedane kinderen is een gunstig effect van off-label propranolol t.o.v. placebo aangetoond op de grootte van IH laesies. Er zijn onvoldoende gegevens voor een directe vergelijking tussen de gunstige effecten van het geregistreerde product en off-label propranolol.

Ongunstige effecten

Uit gerandomiseerd onderzoek is zeer beperkt bewijs beschikbaar dat prednisolon meer ongunstige effecten heeft dan propranolol bij de behandeling van infantiel hemangioom. Algemene informatie over bijwerkingen van beide middelen, zoals in het Kinderformularium, kunnen helpen anticiperen op bijwerkingen.

De meest frequente ongunstige effecten van Hemangiol® bij infantiel hemangioom zijn bronchitis, slaapstoornissen, diaree en braken. Monitoring van bekende risico's wordt aanbevolen.

Ervaring

Er is beperkte ervaring met de geregistreerde vorm van propranolol voor infantiel hemangioom. Off-label propranolol is voor het eerst toegepast bij infantiel hemangioom in 2008. Er is ruime ervaring met propranolol voor andere indicaties, in andere toedieningsvormen.

Toepasbaarheid

Propranolol is toepasbaar bij kinderen binnen de onderzochte leeftijdsrange (leeftijd 5 weken tot 5 maanden bij start van de behandeling). Extra voorzorg is nodig bij kinderen met PHACE syndroom. Veel contra-indicaties van propranolol zijn bekend bij volwassenen. Toepassing van propranolol voor IH vraagt om specifieke voorzorgsmaatregelen en monitoring.

Gebruiksgemak

Propranolol drank wordt gegeven in 2 doses per dag; iedere dosis is 1,5 mg/kg lichaamsgewicht. Een doseerspuit geeft in mg propranolol wordt meegeleverd. De doses moeten gegeven worden 's morgens en in de late namiddag, tijdens of onmiddellijk na een voeding. Indien nodig mag het geneesmiddel verdund worden met een kleine hoeveelheid voeding. Het drankje bevat aardbeien- en vanille- aroma. Het gebruiksgemak van niet geregistreerde propranolol drankjes bij infantiel hemangioom is minder goed gedocumenteerd.

Conclusie:

Propranolol heeft therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij de behandeling van IH. De grootte van het behandelingseffect is niet zeker. Het is onwaarschijnlijk dat gerandomiseerd onderzoek een preciezere schatting zal leveren omdat randomisatie naar placebo bezwaarlijk is.

De gunstige en ongunstige effecten van off-label propranolol t.o.v. placebo ondersteunen de conclusie van therapeutische meerwaarde van Hemangiol®. Off-label propranolol is minder goed gekarakteriseerd wat betreft gebruiksgemak.

3.2 Beoordeling budgetimpactanalyse

Geschat wordt, dat jaarlijks maximaal 595 kinderen zullen worden behandeld met propranolol (Hemangiol®). Behandeling zal conform geregistreerde indicatie starten in de leeftijd tussen 5 weken en niet later dan 5 maanden en maximaal 6 maanden duren. Op dit moment is er geen geneesmiddel geregistreerd voor de systemische behandeling van prolifererend infantiel hemangioom. Echter sinds 2008 wordt off-label propranolol toegepast. In de berekening is rekening gehouden met besparingen door substitutie van off-label propranolol.

Conclusie: Opname van propranolol (Hemangiol®) in het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het Farmacie Budget van €1,0 - €1,1 miljoen.

3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Propranolol (Hemangiol®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Propranolol kan op bijlage 1B worden geplaatst.

Farmacotherapeutisch rapport propranolol
(Hemangiol®) bij de behandeling van
infantiele hemangiomen

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 22 september 2015
Status definitief

Colofon

Zaaknummer	2014079174
Volgnummer	2015133125
Contactpersoon	Mevrouw drs. P. Pasman + 31 (0)20 797 8026
Auteur	Mevrouw S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 11

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13

2.1 Zoekstrategie 13

2.2 Databases & websites 13

2.3 Selectiecriteria 13

3 Resultaten 15

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Gunstige effecten 15

3.3 Ongunstige effecten 21

3.4 Ervaring 25

3.5 Toepasbaarheid 26

3.6 Gebruiksgemak 28

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 29

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 31

4.1 Oud advies 31

4.2 Nieuw advies 31

5 Literatuur 33

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 38

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van propranolol bij de behandeling van infantiele hemangiomen. Propranolol is daarbij vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Systemische corticosteroiden waren lange tijd de gebruikelijke behandeling voor infantiel hemangioom, maar gerandomiseerde studies over het behandelingseffect ontbreken. Sinds 2008 is propranolol de eerste keuze behandeling. Een rechtstreekse vergelijking van propranolol met corticosteroiden is niet mogelijk. Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van infantiele hemangiomen propranolol drank een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo. De precieze effectgrootte is niet duidelijk. Het is niet waarschijnlijk dat een preciezere effectschatting zal komen, vanwege ethische bezwaren tegen nieuwe placebogecontroleerde onderzoeken in de toekomst.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van propranolol.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 21 september 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Infantiele hemangiomen (IH) zijn de vaakst voorkomende vasculaire tumoren bij kinderen.¹ Zij zijn goedaardig en ontstaan in de eerste weken na de geboorte.² In de eerst twee tot zes weken is er een roze of bleke vlek met soms wat teleangiëctasieën. In de helft van de gevallen is er al bij de geboorte een voorloper van de laesie in de vorm van een klein vlekje.³

IH ontstaan wanneer moleculaire, cellulaire en hormonale veranderingen leiden tot overmatige deling van immature endotheelcellen.² Het beloop van IH is grillig en wordt gekenmerkt door snelle proliferatie gedurende 5-12 maanden. Hierna volgt een plateaufase en dan een fase van langzame regressie gedurende 3-7 jaar. Van alle IH gaat per jaar 10% spontaan in regressie, waardoor voor het 9e levensjaar 85-90% geïnvolueerd is. Bij 50% van de patiënten blijven restverschijnselen bestaan, zoals littekens, vetweefsel ('fibrofatty tissue'), atrofie of teleangiëctasieën. Factoren geassocieerd met IH zijn vroeggeboorte, vrouwelijk geslacht en kaukasisch ras.² Mogelijk is IH geassocieerd met schade aan de placenta, vruchtwaterpunctie en/of de vlokkentest.⁴

1.1.2 *Symptomen*

Infantiele hemangiomen worden geclassificeerd op basis van de diepte en grootte van de laesie en de anatomische locatie of morfologie, met name nodulair (op zichzelf staand) of segmentaal. De meeste IH zijn nodulair. Oppervlakkige IH (50 tot 60%) worden beschreven als aardbeivlekken.⁵ Hemangiomen kunnen op elk lichaamsdeel voorkomen. Ze komen het vaakst voor in het hoofd-halsgebied en de romp. De localisatie van IH kan specifieke risico's met zich meebrengen (Figuur 1). Soms gaat IH gepaard met ontwikkelingsstoornissen, zoals bijvoorbeeld PHACES (Posterior fossa malformatie, Hemangiomen, Arteriën, Cardiale afwijkingen, Eye, Sternum Afwijkingen) (Figuur 1).²

In 95% van de gevallen kan de diagnose IH gesteld worden op basis van de anamnese en lichamelijk onderzoek. In enkele gevallen, wanneer er ook structurele afwijkingen zijn, is beeldvormend onderzoek nodig.⁶

Figuur 1. Overzicht van verschillende types en lokalisaties van IH en daaraan gerelateerde systemische aandoeningen en van mogelijke risico's en gevolgen van IH (bewerking van Tabel 3, Hermans 2011²).

type en lokalisatie infantiel hemangioom	gerelateerde aandoening of risico
segmentaal type in het gelaat	PHACES-syndroom (malformaties in de fossa cranii posterior, hemangiomen, arteriële anomalieën, cardiale defecten, oogafwijkingen, sternale defecten)
lumbosacraal	SACRAL-syndroom (spinale dysrafie, anogenitale anomalieën, cutane anomalieën, renale en urologische afwijkingen, lumbosacraal angioom) PELVIS-syndroom (perineaal hemangioom, malformaties genitalia externa, lipomyelomeningocele, vesicorenale abnormaliteiten, anus imperforatus, skintag)
mandibulair gebied en mediane deel hals	betrokkenheid luchtwegen, stridor
> 5 hemangiomen of gedissemineerde neonatale hemangiomatose	hemangioom lever, viscerale betrokkenheid, hartfalen, schildklierdisfunctie
hoofd-halsgebied, lichaamsplooiën, lippen, luiergebied periorbitaal	ulceratie astigmatisme, amblyopie, proptose, 'exposure'-keratopathie, traanbuisobstructie, compressieve optische neuropathie
neuspunt, oor, groot segmentaal type in gelaat met epidermale component	littekenvorming en deformatie

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

IF komt voor bij ongeveer 3 tot 10% van kaukasische kinderen, hoewel precieze schatting moeilijk is.⁵ Cross-sectioneel onderzoek bij kinderen van 0-16 maanden bij consultatiebureaus in een Nederlandse regio vond een prevalentie van 9,9%.^{1,4}

1.1.4 Ernst

Behalve in geval van ulceratie zijn IH zelden pijnlijk.⁵ Het merendeel van IH heeft een goedaardig beloop, echter, bij 56% van de hemangiomen die worden gezien in het ziekenhuis treden complicaties op, variërend van ulceraties, bloedingen en visusstoornissen tot de dood toe.¹ Bij ongeveer 10% van de patienten met IH is er sprake van substantiële morbiditeit en is behandeling aangewezen.²

1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

De beschrijving van de standaardbehandeling is gebaseerd op een richtlijn uit 2013, geschreven door artsen uit Nederlandse academische ziekenhuizen en uitgebracht door de ouder- en patiëntenvereniging HEVAS.⁶

Veel hemangiomen hebben helemaal geen behandeling nodig. Algemene indicaties voor behandeling zijn:

- Levens- en functiebedreigende hemangiomen: bijvoorbeeld hemangiomen die gezichtsverlies kunnen veroorzaken, ademhalingsmoeilijkheden geven t.g.v. lokalisatie in de luchtweg, congestief hartfalen veroorzaken, of wanneer de lever is aangedaan.
- Hemangiomen in bepaalde anatomische locaties die vaak permanente littekens of deformaties achterlaten, speciaal bij de neus, lippen, oor en in het gebied tussen de wenkbrauwen.
- Grote hemangiomen in het gezicht, vooral die met een prominente huidcomponent. Die hebben vaak later teveel vetweefsel (fibro-fatty tissue) en/of onelastische slappe huid en/of vlekken.
- Bij kleinere en oppervlakkige hemangiomen in zichtbare gebieden, bijvoorbeeld in het gezicht en op de handen, kan topicale behandeling overwogen worden.
- Ulceraties.
- Gesteelde (pedunculated) hemangiomen, want die laten vaak veel vetweefsel achter na involutie.
- Perianale/genitale hemangiomen (hebben vaak ulceraties).

De keuze voor een bepaalde behandelingsmethodiek hangt af van de volgende factoren:

- Anatomische locatie
- Locatie in de huid (bijvoorbeeld op de huid, onder de huid of beide)
- Afmeting en dimensie van de plek of plekken
- Fase waarin het hemangioom zich bevindt: proliferatiefase, plateaufase of involutiefase
- Functionele stoornis
- Ervaring van de arts met bepaalde behandelmethoden (bijvoorbeeld laser)
- Beschikbaarheid van bepaalde behandelmethoden (bijvoorbeeld laser)
- Mate van betrokkenheid/wens van de ouders.

Behandeling met bètablokkers

Sinds 2008 zijn bètablokkers de eerste keuze behandeling, met propranolol als geneesmiddel van eerste keuze. De HEVAS richtlijn geeft aan dat op het moment dat de richtlijn werd geschreven onduidelijk was op welke leeftijd het beste gestart kan worden met behandeling, de optimale dosering, de duur van behandeling en de criteria om te stoppen. De richtlijn adviseert om zo snel mogelijk te starten met behandeling, liefst in de proliferatiefase. Propranolol is ook effectief bij kinderen die ouder zijn dan 1 jaar, maar indicaties voor het starten op latere leeftijd zijn nog niet duidelijk omschreven.

Verder dient rekening gehouden te worden met het volgende.

- De patiënt dient vóór de start van de behandeling te worden onderzocht in verband met risico's op bijwerkingen.
- Of een baby wordt opgenomen bij de start van de behandeling wisselt per gespecialiseerd centrum.

Het verdient aanbeveling om de propranolol dosering langzaam op te hogen.

- Tijdens de behandeling vinden controles plaats (anamnese, bloeddruk en hartslag), op effectiviteit van de medicatie en op bijwerkingen (o.a. hypoglykemie, bronchiale hyperreactiviteit, hypotensie, hyperkalemie, diarree, koude extremiteiten, onrustig slapen). Aanvankelijk elke 2 weken daarna maandelijks (controleschema's wisselen per gespecialiseerd centrum).
- De behandeling blijkt vaak te worden gecontinueerd tot de leeftijd tussen de 9-18 maanden. Na te vroeg stoppen met propranololbehandeling kan een zogenaamd "rebound fenomeen" optreden, dat wil zeggen hernieuwde groei na aanvankelijke regressie van het hemangioom.
- Abrupt stoppen kan hartritmestoornissen veroorzaken. Bètablokkers moeten dus worden afgebouwd.

De HEVAS richtlijn meldt dat er onderzoek gaande is naar meer selectieve bètablokkers zoals atenolol en acebutolol die mogelijk minder bijwerkingen hebben dan propranolol en hopelijk eenzelfde effect hebben. In de praktijk wordt off-label atenolol soms gebruikt.

Overige behandelopties

Systemische corticosteroïden en in enkele gevallen intralesionale corticosteroïden (b.v. om het oog) zijn opties bij patiënten die niet goed reageren op bètablokkers.

Andere behandelopties zijn flash lamp pumped laser dye, camouflage of lokale behandeling (b.v. met corticosteroïd crème) in die gevallen waarin cosmetische bezwaren zijn, met name bij kleine, oppervlakkige hemangiomen.

Chirurgische behandeling is in enkele gevallen een optie wanneer hemangiomen niet voldoende reageren op bètablokkers.

1.1.6 *Propranolol (Hemangiol®) drank*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Hemangiol® is geïndiceerd voor de behandeling van prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is:

- levens- of functiebedreigend hemangioom,
- geïlcereerd hemangioom met pijn en/of gebrek aan respons op eenvoudige maatregelen voor wondverzorging,
- hemangioom met een risico op blijvende littekens of ontsiering.

De behandeling moet gestart worden bij kinderen in de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden.⁷

1.1.6.2 Dosering

De dosering van propranolol drank wordt uitgedrukt in propranolol base. De startdosis is 1 mg/kg/dag verdeeld over twee toedieningsmomenten. De dosis wordt geleidelijk opgehoogd tot 3 mg/kg/dag. Volgende dosisaanpassingen vinden plaats op geleide van toenemend gewicht, onder controle van de arts. Klinische monitoring van de toestand van het kind en dosisaanpassing moeten minstens elke maand uitgevoerd worden.

De duur van de behandeling is 6 maanden.

Een behandeling met Hemangiol® moet worden gestart door artsen met ervaring in de diagnose, behandeling en aanpak van infantiel hemangioom en in een gecontroleerde ziekenhuisomgeving waar geschikte apparatuur aanwezig is voor het behandelen van bijwerkingen, met inbegrip van bijwerkingen die een spoedprocedure vereisen.⁷

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

De literatuur beschrijft verschillende mogelijke werkingsmechanismen van propranolol bij prolifererend infantiel hemangioom, die allemaal nauw met elkaar verband houden:

- een lokaal hemodynamisch effect (vasoconstrictie die een klassiek gevolg is van de bètaadrenerge blokkering en een daling van de perfusie van het infantiel hemangioom);
- een antiangiogeen effect (daling van de proliferatie van de vasculaire endotheelcellen, afname van de neovascularisatie en vorming van vasculaire tubuli, afname van de secretie van matrixmetalloprotease);
- een apoptose-uitlokkend effect op capillaire endotheelcellen: een afname van zowel de VEGF (vascular endothelial growth factor) als bFGF (basic fibroblast growth factor)-signalerende routes en daaropvolgend angiogenese/proliferatie.⁷

1.1.6.4 Bijzonderheden

Propranolol wordt sinds de jaren 60 van de vorige eeuw gebruikt bij volwassenen voor diverse cardiovasculaire indicaties. Bij kinderen is klinisch gebruik geaccepteerd in verschillende situaties waaronder hypertensie, aritmieën, tetralogie van Fallot (aanvallen) hypertrofische cardiomyopathie en thyrotoxicose. Specifieke aanbevelingen voor pediatrie dosering zijn vastgesteld. Propranolol is een bekend geneesmiddel waarvan capsules en tabletten geregistreerd zijn zowel in de EU als de Verenigde Staten, voor gebruik in volwassenen.

Sinds 2000 is een drankje (Syprol®) geregistreerd in het Verenigd Koninkrijk voor gebruik bij kinderen in de behandeling van aritmie, feochromocytoom, thyrotoxicose, migraine en tetralogie van Fallot.⁸

In 2008 hebben Leauté-Labrèze et al. per toeval het potentiële effect van propranolol bij IH ontdekt.^{8,9} Het klinische ontwikkelingsplan voor propranolol voor IH is opgesteld en uitgevoerd volgens aanbevelingen van zowel de EMA als de FDA.⁸

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van propranolol drank (Hemangiol®) bij infantiele hemangiomen vergeleken met placebo?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Kinderen met infantiel hemangioom

1.2.3 Interventie

Propranolol oraal

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Tot 2008 was de gebruikelijke eerste keuze behandeling voor IH prednisolon.⁶ In 2013 heeft de ouder- en patiëntenvereniging HEVAS een behandelrichtlijn uitgebracht, geschreven door behandelaren uit vier Nederlandse academische ziekenhuizen.⁶ De richtlijn positioneert propranolol als eerste keuze behandeling voor IH. Dit betreft off-label propranolol; in 2013 bestond immers nog geen geregistreerd preparaat voor IH. Propranolol is daarmee de standaard- of gebruikelijke behandeling voor infantiel hemangioom. Hemangiol® zou in principe vergeleken moeten worden met niet-geregistreerde propranolol. Echter, studies met off-label propranolol (zie Sectie 3.2 en verder) hadden een vrij korte duur en/of variabele dosering van propranolol. Derhalve zal propranolol (Hemangiol®) vergeleken worden met placebo en zal evidentie uit studies met off-label propranolol gebruikt worden als ondersteunend bewijs. Voor de volledigheid is ook gepoogd propranolol (Hemangiol® en off-label propranolol) te vergelijken met prednisolon.

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

De HEVAS richtlijn vermeldt geen expliciete uitkomstmaten. Een Nederlandse, niet-gerandomiseerde studie uit 2011 definieerde behandel succes als stagnatie van de proliferatie en/of versnelde regressie van de IH op grond van kleurintensiteit, hardheid en grootte van de tumor.² Een gerandomiseerde studie (Hogeling 2011) schatte tumorvolume via hemisferische meting¹⁰; roodheid, blauwheid en hoogte werden op basis van foto's gescoord op driepuntsschalen.¹¹ Een andere gerandomiseerde studie, bij minder ernstige IH (Léauté-Labrèze 2013), mat diameter en dikte van de laesies via echografie.¹² Gezien het gebrek aan gestandaardiseerde, gevalideerde uitkomstmaten, is bij de literatuursearch geen beperking opgenomen naar uitkomstmaat.

1.2.6 Relevante follow-up duur

IH heeft een snelle proliferatiefase van 5 tot 12 maanden². Eén maand is gekozen als minimale de follow-up duur.

1.2.7

Vereiste methodologische studiekekenmerken

Een controlegroep is gewenst omdat de klachten na verloop van tijd vanzelf kunnen verminderen (involutie van het hemangioom). Blindering van de effectbeoordelaar is wenselijk omdat de uitkomstmaat deels subjectief is. Randomiseren is gewenst omdat er ziektekenmerken zijn die de prognose van de patiënt beïnvloeden (b.v. localisatie van het hemangioom). Echter, de ongunstige prognose bij een deel van de IH patiënten beperkt de mogelijkheid tot randomiseren naar placebo.¹³

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens zijn twee literatuursearches verricht met de zoektermen:

"Prednisolone"[Mesh] AND "Hemangioma"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2005/07/03"[PDat] : "2015/06/30"[PDat]), en

(propranolol[Text Word] OR hemangiol[Text Word]) AND hemangioma[Text Word] NOT Review[ptyp] NOT Case Reports[ptyp] AND ("2005/07/03"[PDAT] : "2015/06/30"[PDAT]) AND hasabstract[text]

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode 3 juli 2005 tot 30 juni 2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent infantiele hemangiomen: NICE, Scottish Medicines Consortium, IQWIG, KCE (Belgisch Federaal Centrum voor de Gezondheidszorg), EUnetHTA.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor infantiele hemangiomen: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Nederlands Huisartsen Genootschap, CBO.

De websites clinicaltrials.gov en clinicaltrials.registree.eu zijn gescreend voor gerandomiseerde trials met propranolol bij IH, met gepubliceerde resultaten.

2.3 Selectiecriteria

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

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

Inclusiecriteria: kinderen met infantiel hemangioom, behandeld met oraal propranolol (ongeacht registratiestatus) of oraal prednisolon of placebo, follow-up minstens 1 maand, gerandomiseerd onderzoek.

Primaire exclusiecriteria: studies in dieren of in vitro; validatie van diagnostiek; opinie-artikelen of niet systematische reviews; beschrijvingen van 1 patiënt; overig observationeel onderzoek waaronder case series, cohort studies en case-control studies.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Een Cochrane review uit 2011 is gevonden. De twee searches in PubMed leverden respectievelijk 7 en 253 hits op. Vier studies werden geïncludeerd op basis van de literatuursearch en een vijfde is gevonden via snowballing. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. Na het lezen van de full text is één studie alsnog geëxcludeerd vanwege hoog risico op vertekening (zie bijlage 2.)

Er zijn geen standpunten gevonden. Er is één richtlijn gevonden, door indirecte verwijzing vanuit de site van de NVDV. De richtlijn en overige geïncludeerde bronnen zijn weergegeven in bijlage 3. Een beoordelingsrapport van IQWiG wordt besproken in de voorlegger tot dit rapport.

Er zijn geen studies gevonden die Hemangiol® vergelijken met off-label propranolol. De vier geïncludeerde studies betreffen vergelijkingen tussen Hemangiol® en placebo (1), off-label propranolol en placebo (2) en off-label propranolol en prednisolon (1).

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

Propranolol (Hemangiol®) t.o.v. placebo, adaptieve studie

De registratiestudie (EPAR⁸ en Léauté-Labrèze 2015¹⁴) was een adaptieve fase II-III studie. Alleen de fase III resultaten worden hier besproken. Het was een multicenter, internationale studie.

Bij de start van behandeling waren de patiënten tussen één en vijf maanden oud. Een inclusiecriteria was een prolifererend IH dat systemische behandeling behoeftte en een laesie diameter van minimaal 1,5 cm. Het IH kon op elk lichaamsdeel zijn behalve de luierstreek. Eerdere behandeling van het IH was uitgesloten. Geëxcludeerd waren levens- of functiebedreigende IH, geÛlcereerde IH met pijn en onvoldoende respons op eenvoudige wondverzorging. De exclusie van ernstig aangedane patiënten was op grond van een advies van EMA en FDA; het is niet ethisch om ernstig aangedane patiënten te randomiseren naar een placebo arm. Daarbij zei de FDA dat het feit dat de trial zich beperkte tot patiënten met matig ernstige IH niet uitsloot dat propranolol geregistreerd kon worden voor ernstiger aangedane patiënten.⁸ Op een andere plaats in dit rapport wordt ondersteunend bewijs besproken voor de effectiviteit van propranolol bij ernstiger aangedane patiënten.

Patiënten zijn behandeld met 3 mg propranolol/kg/dag gedurende 6 maanden, of met placebo. De behandeling is verdeeld over twee doseringen per dag. De randomisatie had de verhouding 2:1 (propranolol:placebo) en was gestratificeerd op leeftijd (35 tot 90 dagen en 91 tot 150 dagen) en lokalisatie van het IH (op het gezicht of anders).

De primaire uitkomstmaat was verandering van het hemangioom tussen baseline en week 24, centraal geëvalueerd op foto's door beoordelaars die geblindeerd waren voor behandelarm.

De definitie van behandelingsucces was complete of bijna complete resolutie van dit hemangioom. Bijna complete resolutie werd gedefinieerd als minimale teleangiëctasie, erytheem, huidverdikking, zwelling, en/of anatomische vervorming. Patiënten die vóór week 24 zijn gestopt met de studie zijn automatisch als gefaald gescoord op de primaire uitkomstmaat, dat wil zeggen in de ITT analyse. 60% van de met propranolol behandelde patiënten (n=55) en 4% van de met placebo behandelde patiënten (n=101) zijn volgens de primaire uitkomstmaat succesvol behandeld (Tabel 1A; $p < 0,0001$; 95% BI niet gepresenteerd).

De belangrijkste secundaire uitkomstmaat volgens de wetenschappelijke publicatie van de trial ('key secondary measure')¹⁴ was behandelingsucces gedefinieerd volgens dezelfde criteria plus palpabiliteit, via klinisch onderzoek on-site, in week 48. Resultaten zijn echter niet vermeld. De EPAR (blz.39/86) benoemt dit secundair eindpunt ook maar rapporteert geen resultaten. Wel wordt deze uitkomstmaat gerapporteerd voor week 24. 27,6% van de met propranolol behandelde patiënten en 10,5% van de met placebo behandelde patiënten zijn volgens dit criterium succesvol behandeld (Tabel 1A; $p = 0,4419$; 95% BI niet gepresenteerd). In tegenstelling tot de primaire uitkomstmaat, waar de ITT populatie als noemer is genomen, vertegenwoordigt de secundaire uitkomstmaat alleen patiënten die behandeld zijn t/m week 24 (n=88 propranolol, n=19 placebo) (Léauté-Labrèze 2015 Supplementary Appendix, blz.96/110)¹⁴. Dit implicaties van dit verschil worden besproken in de discussie sectie.

De duur van het behandelingseffect kan beschouwd worden via de open label vervolgfase van deze studie. 88 van de gedurende 6 maanden met propranolol behandelde kinderen zijn gevolgd tot week 72. Twaalf procent (11 van 88) had systemische behandeling nodig met propranolol of een andere bètablokker op enig moment vanaf week 24 (EPAR, tabel 16, blz.51/96).

Propranolol (off-label) t.o.v placebo

De studie van Léauté-Labrèze e.a. (Léauté-Labrèze 2013)¹² betrof kinderen jonger dan 4 maanden met één of meer IH groter dan 1 cm, zonder levens- of functiebedreiging en waar corticosteroïden niet gerechtvaardigd waren. Belangrijke exclusiecriteria waren eerdere behandeling met propranolol of corticosteroïden. Patiënten zijn gerandomiseerd naar een behandeling van 1 maand met propranolol (3 mg/kg/dag in de eerste twee weken en 4 mg/kg/dag in de laatste twee weken) of placebo. Alle betrokkenen waren geblindeerd voor de trialmedicatie. 14 patiënten zijn gerandomiseerd (7 naar propranolol, 7 naar placebo). Eén patiënt in elke groep is vroegtijdig uitgevallen. Na afloop was open-label behandeling met propranolol mogelijk. De primaire en secundaire uitkomstmaten zoals benoemd in het trialregister Clinicaltrials.gov zijn gepresenteerd in Tabel 1B. Primair was de relatieve verandering van dikte van het IH, echoscopisch gemeten; secundair was de relatieve verandering in grootte van het IH, gemeten op foto's.¹⁵ Onder propranolol nam de dikte van het IH gemiddeld af met 44,9% en het oppervlak met gemiddeld 15,8%, terwijl onder placebo deze waarden toenamen met respectievelijk 11,3% en 8,9% ($p = 0,004$ en $p = 0,041$) (Tabel 1B). Het artikel vermeldt niet de standaard deviaties van deze procentuele veranderingen.

De studie van Hogeling e.a. (Hogeling 2011)¹¹ stond open voor kinderen tussen 9 weken en 5 jaar oud met diepe IH of IH op plaatsen met functionele of cosmetische risico's, die gefaald hadden op corticosteroïd therapie of die te laat waren voor corticosteroïd therapie. Geëxcludeerd waren o.a. kinderen met PHACE en kinderen met levensbedreigende IH. Alle betrokkenen waren geblindeerd.

Patiënten zijn gerandomiseerd naar propranolol 2 mg/kg/dag (opgebouwd na 1 week) of placebo, gestratificeerd op leeftijd (<6 maanden of ouder) en type IH (focaal of segmentaal), voor behandeling gedurende 24 weken. Na afloop is de medicatie geleidelijk afgebouwd waarna open-label behandeling voortgezet mocht worden. IH volume (gemeten met seriële hemisferische meting) is afgewezen als primaire uitkomstmaat vanwege toevallige, ongebalanceerde randomisatie, maar percentage volumeverandering is wel gerapporteerd. Kleurverandering en hoogte van IH is beoordeeld aan de hand van foto's, met ordinale schalen. 40 patiënten zijn gerandomiseerd waarbij 19 zijn behandeld met propranolol en 20 met placebo (ITT). Gedurende de trial viel 1 patiënt uit de propranolol groep en 5 uit de placebo groep. Na 24 weken was er een verschil in afname van IH volume van -45,9% ten gunste van propranolol (Tabel 1B)(95% BI - 80,3% tot -11,4%, p=0,01). Dit effect is geobserveerd vanaf de eerste meting op week 4 en bleef statistisch significant gedurende de studie. De uitkomstmaten kleur en hoogte van het IH worden hier niet besproken vanwege onzekerheid in interpretatie; zij zijn uitgedrukt in subjectieve, ordinale schalen waarbij onduidelijk is of het consensus-uitspraken zijn van meerdere onderzoekers.

Propranolol (off-label) t.o.v. prednisolon

Bauman e.a. (Bauman 2014)¹⁶ publiceerden een RCT die was opgezet met het driedelige doel om haalbaarheid, gunstige en ongunstige effecten te onderzoeken van propranolol (off-label) t.o.v. prednisolon. De inclusie verliep traag, voornamelijk vanwege een voorkeur voor behandeling met propranolol. De studie is beëindigd ruim voordat het geplande aantal deelnemers was geïncludeerd, onder andere vanwege ongunstige effecten in de met prednisolon behandelde groep. Gezien het kleine aantal geïncludeerde patiënten is een vergelijking van prednisolon en propranolol niet opgenomen in Tabel 1.

Tabel 1A: Gunstige effecten van propranolol (Hemangirol®) vergeleken met placebo bij patiënten met infantiele hemangiomen^{8,14}

	<i>propranolol (Hemangirol®)</i>	<i>placebo</i>	<i>p</i>
<i>primaire eindpunt</i>			
proportie patiënten met (bijna)volledige resolutie van het te analyseren hemangioom na 24 weken, centraal beoordeeld. (n=101 propranolol, n=55 placebo, ITT; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt met medicatie zijn gescoord als gefaald).	60,4%	3,6%	<0,0001
<i>secundaire eindpunten</i>			
proportie patiënten met (bijna)volledige resolutie van het te analyseren hemangioom na 24 weken, lokaal beoordeeld (n=88 propranolol, n=19 placebo; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt met medicatie zijn buiten beschouwing gelaten)	26,7%	10,5%	0,4419

Tabel 1B: Gunstige effecten van orale propranolol off-label vergeleken met placebo

	<i>Léauté-Labrèze 2013¹²</i>			<i>Hogeling 2011¹¹</i>		
	<i>propranolol off-label (n =6 PP)</i>	<i>placebo (n = 6 PP)</i>	<i>p</i>	<i>propranolol off-label (n =18 PP)</i>	<i>placebo (n =15 PP)</i>	<i>effect</i>
<i>primaire eindpunt</i>						
Verandering in dikte van IH na 4 weken	-44,9%	11,3%	0,004	nvt	nvt	nvt
<i>secundaire eindpunten</i>						
Verandering in oppervlakte van IH na 4 weken	-15,8%	8,9%	0,041	nvt	nvt	nvt
Verandering in volume IH na 24 weken	nvt	nvt	nvt	-60,0%	-14,1%	-45,9% (95% BI -80,3% tot -11,4%), p=0,01

3.2.2 *Discussie*

3.2.3 Propranolol (Hemangiol®) t.o.v. placebo

In de afwezigheid van richtlijnen heeft de fabrikant uitkomstmaten afgesproken met EMA, deels in gezamenlijk overleg met FDA. De registratiestudie toonde een statistisch significant effect aan van propranolol (Hemangiol®) ten opzichte van placebo, op de van te voren gekozen primaire uitkomstmaat op week 24. De CHMP acht dit klinisch relevant en meent dat de effectiviteit vergelijkbaar is voor verschillende leeftijdscategorieën en lokalisaties van IH.

De CHMP noemt echter een mogelijke bron van bias, in relatie tot het natuurlijke beloop van IH. 36 patiënten in de placebogroep (n=55) en 13 patiënten in de Hemangiol groep (n=101) zijn vroegtijdig gestopt met studiemedicatie.¹⁴ Mogelijk is het effect van propranolol ten opzichte van placebo in de primaire uitkomstmaat overschat, omdat patiënten die vroegtijdig zijn gestopt met studiemedicatie automatisch zijn geteld als onsuccesvol behandeld (ITT populatie), er relatief veel van zulke patiënten waren in de placebo arm, en spontane regressie van de IH in deze groep niet daadwerkelijk geëvalueerd is in week 24 (EPAR, blz. 56/86). Illustratief is een aanvullende analyse waar een andere definitie van behandelingsucces is gebruikt. De verruimde definitie beschouwt vroegtijdig met medicatie gestopte patiënten als succesvol behandeld, mits zij niet waren gestopt omdat ze de medicatie niet konden verdragen en mits de laatste centraal beoordeelde foto vóór het stoppen met studiemedicatie geen stabilisatie of verslechtering toonde, ten opzichte van de vorige foto. Vervolgens is een analyse gedaan waarbij 50% van de patiënten die voldeden aan de nieuwe definitie zijn opgeteld bij de patiënten die volgens de oorspronkelijke criteria behandelingsucces hadden bereikt (Tabel S5, p.87/110 in Léauté-Labrèze 2015).¹⁴ Met deze analyse was het behandelingsucces 61,4% met propranolol en 27,3% met placebo. Het behandelingseffect is kleiner dan in de primaire analyse maar nog wel statistisch significant ($p < 0,001$). Het behandelingseffect zou kleiner zijn als niet 50% maar alle in aanmerking komende, uitgevallen patiënten op deze manier zouden worden geteld.

Een andere beperking in het bewijs is dat de van te voren gespecificeerde belangrijkste secundaire uitkomstmaat, klinisch beoordeeld succes op week 48, niet is gerapporteerd. Klinisch beoordeeld succes is als secundaire uitkomstmaat wel gerapporteerd voor week 24, met een niet statistisch significant voordeel voor propranolol. De analyse beschouwde patiënten die vroegtijdig zijn gestopt met medicatie als missing data (Léauté-Labrèze 2015 (Supplementary Appendix, blz.96/110)). De onderzoekers stellen dat hierdoor het succespercentage op placebo een overschatting zal zijn. Dit is aannemelijk, gezien het feit dat een grote meerderheid (32/36) van de vroegtijdig gestopte patiënten in de placebo arm stopten vanwege inadequate respons.¹⁴ Het blijft echter onduidelijk waarom het klinisch gemeten succespercentage met propranolol aanzienlijk lager was dan bij de primaire uitkomstmaat, t.w. centrale meting (26,7% vs 60%, Tabel 1); ten eerste zijn relatief weinig patiënten vroegtijdig gestopt in de propranolol groep en ten tweede, als de bias die wordt voorgesteld voor de placebo groep hier ook geldt, zou 26,7% evenwel een overschatting moeten zijn van behandelingsucces. De CHMP noemt de discrepantie tussen de centrale en on-site beoordeling van behandelingsucces een punt van zorg, maar vindt dat het gecompenseerd wordt door het feit dat veel andere secundaire eindpunten, beoordeeld centraal, on-site of door ouders, over het algemeen een gunstig effect voor propranolol lieten zien. Over het geheel genomen blijft er veel onzekerheid over het precieze effectverschil tussen propranolol en placebo op week 24.

De CHMP vond de mate van teruggroei van IH na 24 weken behandeling met propranolol laag maar niet verwaarloosbaar. De SMPC noemt inderdaad de mogelijkheid dat behandeling hervat moet worden na 6 maanden.⁷

Propranolol (off-label) t.o.v. placebo

Zowel een korte studie in een licht aangedane populatie (Léauté-Labrèze 2013) als een studie van 6 maanden in een oudere en ernstiger aangedane populatie (Hogeling 2011) lieten een gunstig en statistisch significant effect zien van propranolol (off-label) ten opzichte van placebo. De doseringen in de twee off-label studies verschilden onderling (2 cq 3 tot 4 mg/kg/dag) en deels met de registratiestudie (3 mg/kg/dag). Tevens gebruikten de twee off-label studies verschillende uitkomstmaten die ook anders waren dan de primaire uitkomstmaat van de registratiestudie. De kortlopende studie met off-label propranolol lijkt weinig risico op bias te hebben. De langer lopende studie had meer uitval in de placebo arm dan de propranolol arm (5/20 t.o.v. 1/19), maar de uiteindelijke impact op bias is onduidelijk (zoals besproken bij de registratiestudie). De twee studies met off-label propranolol hadden minder patiënten in hun ITT populaties (respectievelijk 7 en 19 propranolol, 7 en 20 placebo) dan de registratiestudie (101 propranolol, 55 placebo), maar het aantal patiënten dat de studies completeerden ontliepen elkaar minder, vooral wat betreft placebo (propranolol: registratiestudie 88, off-label studies 6 en 19; placebo: registratiestudie 19, off-label studies 6 en 15).

Propranolol (off-label) t.o.v. prednisolon

Hoewel systemische corticosteroïden lange tijd de standaardbehandeling waren voor IH, heeft een Cochrane review uit 2011 geen gerandomiseerde studies gevonden op dit gebied.¹⁷ In 2014 is een RCT vroegtijdig stopgezet vanwege een voorkeur voor propranolol en zorgen om ongunstige effectieve effecten van prednisolon. Vervolgonderzoek lijkt niet meer haalbaar.

3.2.4

Conclusie

Een RCT met propranolol (Hemangirol®) wijst in de richting van een klinisch relevant voordeel t.o.v. placebo bij het bereiken van minimale teleangiëctasie, erytheem, huidverdikking, zwelling en/of anatomische vervorming, in zes maanden, bij matig aangedane kinderen die behandeling starten tussen de leeftijd van 1 maand en 5 maanden. De precieze grootte van het effect is onzeker en kan moeilijk in de toekomst nader onderzocht worden. Het is niet meer haalbaar om placebo toe te dienen en al helemaal niet voor een lange periode, hetgeen nodig zou zijn om te kunnen vaststellen in hoeverre IH kan verbeteren via natuurlijk beloop. Bij een vergelijkbare patiëntenpopulatie en ook bij oudere, ernstiger aangedane kinderen is een gunstig effect van off-label propranolol t.o.v. placebo aangetoond op de grootte van IH laesies. Er zijn onvoldoende gegevens voor een directe vergelijking tussen de gunstige effecten van het geregistreerde product en off-label propranolol. Prednisolon wordt niet (meer) als eerstelijns behandeling aanbevolen in de HEVAS richtlijn. Formeel bewijs voor een effectverschil tussen prednisolon en propranolol is niet voorhanden. Het verkrijgen van zulk bewijs werd bemoeilijkt door een voorkeur voor (off-label) propranolol.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 Evidentie

Propranolol (Hemangiol® en off-label) t.o.v. placebo

In het kader van registratie zijn in twee studies in totaal 401 kinderen blootgesteld aan propranolol. Overige informatiebronnen over ongunstige effecten zijn een lopende, open label studie (11 patiënten), een compassionate use programma in Frankrijk en Zwitserland (660 patiënten) en literatuuronderzoek (1367 patiënten in 60 publicaties).⁶

In de klinische studies t.b.v. registratie, waarin kinderen werden behandeld met 1 of 3 mg/kg/dag tot maximaal 6 maanden, waren de vaakst voorkomende bijwerkingen bronchitis, slaapstoornissen, diarree en braken (allen zeer vaak, $\geq 1/10$; Tabel 2). In het compassionate use programma en de literatuur hadden de bijwerkingen globaal te maken met hypoglykemie en gerelateerde voorvallen en verergerde luchtweginfecties met ademnood.⁷

Wat betreft onderste luchtweginfecties werd een verergering van de symptomen (inclusief bronchospasme) gezien bij patiënten die behandeld werden met propranolol, volgens de SMPC vanwege het bronchoconstrictieve effect van propranolol. Deze effecten leidden zelden tot definitieve stopzetting van de behandeling.⁷

Slaapstoornissen bestonden uit insomnia, een slaap van slechte kwaliteit en hypersomnie.⁷

Diarree werd frequent gemeld en lijkt dosisafhankelijk te zijn. Bij geen van de gevallen was de intensiteit ernstig of leidde tot stopzetting van de behandeling.⁷

Cardiovasculaire gebeurtenissen die tijdens klinische studies werden gemeld waren asymptomatisch. In de context van de cardiovasculaire monitoring gedurende 4 uur tijdens de titratiedagen werd na de toediening van het geneesmiddel een daling van de hartslag (ongeveer 7 bpm) en van de systolische bloeddruk (minder dan 3 mmHg) gezien. Eén geval van tweedegraads atrioventriculair blok bij een patiënt met een onderliggende geleidingsstoornis leidde tot definitieve stopzetting van de behandeling. In de literatuur worden geïsoleerde gevallen van symptomatische bradycardie en hypotensie gemeld.⁷

De dalingen van het bloedglucosegehalte die tijdens klinische studies werden waargenomen, waren asymptomatisch. Niettemin werden tijdens het compassionate use programma en in de literatuur verschillende gevallen van hypoglykemie met een gerelateerd hypoglykemisch insult gemeld.⁷

Tijdens het klinische onderzoek in het kader van registratie verbeterden alle ernstige ongunstige effecten (SAE's) na behandeling, behalve het AV blok dat spontaan verbeterde.⁸

De bijwerkingen gerapporteerd in de twee RCT's met off-label propranolol versus placebo komen overeen met de frequente bijwerkingen in Tabel 2.^{11,12}

Propranolol t.o.v. prednisolon

In een RCT die vroegtijdig is afgebroken kwamen ongunstige effecten (AE) even vaak voor in de twee studie-armen, maar ernstige voorvallen kwamen vaker voor in de groep behandeld met prednisolon. Ongunstige effecten leidden tot vroegtijdig terugtrekken uit het onderzoek bij 5 patiënten in de prednisolon groep en geen van de patiënten in de propranolol groep.¹⁶ De voornaamste reden was groeivertraging. Gezien het kleine aantal geïncludeerde patiënten is prednisolon niet opgenomen in Tabel 2.

Algemene informatie over bijwerkingen van prednisolon is evenwel beschikbaar via het Kinderformularium. Bekende bijwerkingen bij kinderen zijn hyperglycemie en ritmestoornissen. Bij langdurig gebruik van suprafysiologische doseringen zijn bekende bijwerkingen: groeiremming en osteoporose, naast maagdarmulcera, verminderde afweer tegen infecties, vetzucht en onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse bijniëras.¹⁸

Tabel 2: Ongunstige effecten van propranolol vergeleken met placebo bij patiënten met infantiele hemangiomen^{7,8,14}

	<i>propranolol</i>	<i>placebo</i>
<i>meest frequent^a</i>		
Bronchitis	10,8%	2%
Slaapstoornissen	16,7%	13%
Diaree	18,9%	7%
Braken	10,6%	5%
<i>ernstig^b</i>		
	Bradycardie	
	AV blok	
	Hypotensie	

^aMeest frequente bijwerkingen in de registratiestudies (Hemangiol®).

^bErnstige bijwerkingen bekend uit de registratiestudies (Hemangiol®) en/of literatuuronderzoek zoals vermeld in de EPAR.⁸

3.3.2

Discussie

In de registratiestudies met Hemangiol® waren de meest frequente bijwerkingen diarree, slaapstoornissen, bronchitis en braken. De meeste gebeurtenissen waren mild of matig van ernst. Eén ernstig voorval van AV blok leidde tot staken van behandeling. Er was overmatige drop-out uit de placebo groep, hetgeen betekent dat er relatief meer tijd was om ongunstige effecten te observeren in de Hemangiol® groep. Van de andere kant vond de CHMP het aantal patiënten dat de studie staakte vanwege bijwerkingen laag (EPAR, blz. 69/86). Wel adviseert de CHMP om patiënten te monitoren op bekende risico's van propranolol (hypotensie, bradycardie, hypoglykemie en bronchospasme). Het is nog niet vastgesteld of het veilig is om kinderen jonger dan 5 weken te behandelen, of in hoeverre het veilig is om langer dan 6 maanden te behandelen. Het laatste punt is met name relevant gezien het feit dat 12% van de 6 maanden behandelde kinderen later weer behandeling nodig hadden met propranolol of een andere bètablokker. De CHMP merkt op dat het echte 'rebound effect' pas meetbaar zal zijn na beschouwing van 96 weken follow-up na de start van de adaptieve fase III studie (data nog niet beschikbaar op het moment van registratie).⁸

De RCT's waar off-label propranolol werd vergeleken met placebo vertoonden een vergelijkbaar patroon van ongunstige effecten als de registratiestudie.

In de enige gerandomiseerde vergelijking tussen prednisolon en propranolol waren ernstige, hoewel behandelbare, bijwerkingen van prednisolon reden om de trial vroegtijdig te stoppen. Prednisolon is sinds 2008 een tweede keuze behandeling voor IH.⁶

3.3.3

Conclusie

De meest frequente ongunstige effecten van Hemangiol® bij infantiel hemangioom zijn bronchitis, slaapstoornissen, diarree en braken. Monitoring van bekende risico's wordt aanbevolen. Het is nog niet vastgesteld of het veilig is om kinderen jonger dan 5 weken te behandelen en in hoeverre het veilig is om langer dan 6 maanden te behandelen.

Uit gerandomiseerd onderzoek is zeer beperkt bewijs beschikbaar dat prednisolon meer ongunstige effecten heeft dan propranolol bij de behandeling van infantiel hemangioom. Algemene informatie over bijwerkingen van beide middelen, zoals in het Kinderformularium, kunnen helpen anticiperen op bijwerkingen. De HEVAS richtlijn plaatst prednisolon als tweede keuze behandeling na propranolol.

3.4

Ervaring

Er is beperkte ervaring met Hemangiol® (Tabel 3). Off-label propranolol is voor het eerst toegepast bij infantiel hemangioom in 2008. Er is meer dan 10 jaar ervaring met prednisolon voor infantiel hemangioom¹⁹, maar er is geen product geregistreerd voor deze indicatie. Sinds 2013 heeft prednisolon een secundaire plaats gekregen in de behandeling van IH.

Tabel 3: Ervaring met propranolol^a

<i>propranolol</i>	
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x ^a
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	x ^b

^aDit betreft Hemangiol® voor infantiele hemangiomen.

^bPropranolol voor andere indicaties is >10 jaar op de markt.

3.4.1

Conclusie

Er is beperkte ervaring met de geregistreerde vorm van propranolol voor infantiel hemangioom.

3.5

Toepasbaarheid

Contra-indicaties

- Sick-sinussyndroom inclusief sinoatriaal blok), tweede- en derdegraads AV-blok, cardiogene shock.
- Astma, bronchospasmen in de voorgeschiedenis.
- Prinzmetal-angina.
- Onbehandeld hartfalen.
- Hypotensie (kind 0–3 maanden < 65/45 mmHg, kind 3–6 maanden < 70/50 mmHg, kind 6–12 maanden < 80/55 mmHg).
- Bradycardie (kind 0–3 maanden < 100 bpm, kind 3–6 maanden < 90 bpm, kind 6–12 maanden < 80 bpm).
- Onbehandeld feochromocytoom.
- Ernstige verstoringen van de perifere arteriële bloedsomloop (fenomeen van Raynaud).
- Prematuren < 1 jaar bij wie de gecorrigeerde leeftijd van 5 weken niet bereikt is (de gecorrigeerde leeftijd wordt berekend door het aantal weken prematuriteit af te trekken van de reële leeftijd).
- Kinderen die gevoelig zijn voor hypoglykemie.

Specifieke groepen

Door de afwezigheid van klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens mag Hemangiol® niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 5 weken oud.

Er zijn geen klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beschikbaar uit de registratiestudies om het starten van de behandeling bij kinderen ouder dan 5 maanden aan te bevelen.

Er zijn zeer beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over propranolol bij patiënten met PHACE-syndroom.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toepassing bij kinderen jonger dan 1 jaar met een lever- of nierfunctiestoornis. Daarom wordt toediening bij deze groep niet aanbevolen.

Interacties

Er zijn geen interactiegegevens bij kinderen. Onderstaande interacties zijn gezien bij volwassenen. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdig behandeling met corticosteroiden of gebruik van corticosteroiden in de voorgeschiedenis, omdat bijniersuppressie kan leiden tot verlies van tegenregelende cortisolrespons en het risico op hypoglykemie kan verhogen. Dit is ook van toepassing op kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die behandeld worden met corticosteroiden in een hoge dosering of langer durende behandeling.

De SMPC en het Farmacotherapeutisch Kompas beschrijven uitvoerig de mogelijke interacties van propranolol met de volgende geneesmiddelen: inhalatie-anesthetica, bradycardie-inducerende calciumantagonisten (diltiazem, verapamil), enzyminducerende geneesmiddelen zoals rifampicine of fenobarbital, insuline en orale bloedglucoseverlagende middelen, colestyramine, niet-selectieve alfablokkers, hartglycosiden, digoxine, antihypertensiva, fenobarbital, fenothiazinen, niet-selectieve MAO-remmers, MAO-B-remmers, primidon en tricyclische antidepressiva, lidocaïne, amiodaron, kinidine, lopinavir en ritonavir, clonidine en β -sympathicomimetica.^{7,20}

Waarschuwingen en voorzorgen

Gebruik is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar die borstvoeding krijgen, als de moeder behandeld wordt met geneesmiddelen die overgaan in de moedermelk en gecontra-indiceerd zijn met propranolol.

Voor begin van de behandeling moet de medische voorgeschiedenis geanalyseerd worden en een algemeen lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd. Bij vermoeden van een hartafwijking moet een onderliggende contra-indicatie uitgesloten worden. Bij een acute bronchopulmonale anomalie moet de behandeling uitgesteld worden. Kinderen met een groot faciaal hemangioom moeten vooraf door een gespecialiseerde arts worden onderzocht op het PHACE-syndroom.

Na de eerste inname en na elke dosisstijging moet het kind elk uur gedurende minstens 2 uur klinisch gemonitord worden, met inbegrip van de bloeddruk en de hartslag. Bij ernstige en/of symptomatische bradycardie of hypotensie moet de behandeling stopgezet worden en advies gevraagd worden van een gespecialiseerde arts.

Propranolol kan de adrenerge symptomen van hypoglykemie maskeren, terwijl herstel van de glucosespiegel na hypoglykemie kan worden vertraagd. Het kan hypoglykemie bij kinderen verergeren. Bij klinische verschijnselen van hypoglykemie het kind een suikerhoudende vloeistof laten drinken en tijdelijk de behandeling staken. Bij diabetes de bloedglucosespiegel vaker controleren.

Hyperkaliëmie is gemeld bij patiënten met een groot geïncereerd hemangioom.

Bij een infectie van de onderste luchtwegen in combinatie met dyspneu en piepende ademhaling de behandeling onderbreken; bij volledig herstel kan de behandeling worden hervat. Bij een recidief of bij een geïsoleerd bronchospasme de behandeling permanent staken. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij ernstige overgevoelighedsreacties in de anamnese, omdat propranolol de ernst van anafylactoïde reacties kan doen toenemen.²⁰

Overig

3.5.1

Discussie

Het Farmacotherapeutisch Kompas vermeldt enkele additionele interacties voor propranolol drank FNA t.o.v. Hemangiol®. Wellicht is dit omdat de interacties van propranolol drank FNA gezamenlijk zijn opgesomd met die van propranolol capsules en tabletten.

De toepasbaarheid van prednisolon wordt hier niet beschouwd omdat het sinds 2013 een tweede keuze behandeling is voor IH.

3.5.2

Conclusie

Propranolol is toepasbaar bij kinderen binnen de onderzochte leeftijdsrange (leeftijd 5 weken tot 5 maanden bij start van de behandeling). Extra voorzorg is nodig bij kinderen met PHACE syndroom. Veel contra-indicaties van propranolol zijn bekend bij volwassenen. Toepassing van propranolol voor IH vraagt om specifieke voorzorgsmaatregelen en monitoring.

3.6

Gebbruiksgemak

Het gebruiksgemak van propranolol (Hemangiol®) is weergegeven in tabel 4. De drank bevat 3,75 mg propranololbase/ml. Een doseerspuit geeft in mg propranolol wordt meegeleverd. De doses moeten gegeven worden 's morgens en in de late namiddag, tijdens of onmiddellijk na een voeding. Indien nodig mag het geneesmiddel verdund worden met een kleine hoeveelheid voeding. Het drankje bevat aardbeien- en vanille-aroma. De CHMP merkt op dat de grondstof propranolol bitter is. In het geregistreerde product is de bitterheid voor ongeveer 80% gemaskeerd, gemeten in vitro.⁸

Tabel 4: Gebruiksgemak van propranolol

	<i>propranolol</i>
Toedieningswijze	oraal
Toedieningsfrequentie	2 doses per dag, iedere dosis 1,5 mg/kg

3.6.1

Discussie

Er waren geen aanwijzingen tijdens het klinisch onderzoek dat de smaak van het geneesmiddel niet acceptabel was noch dat het reden was voor staken van behandeling.

Het is niet bekend of de smaak van Hemangiol® beter wordt geaccepteerd dan die van gezoete, niet geregistreerde propranolol drankjes, bijvoorbeeld zoals gebruikt in een van de trials met off-label propranolol t.o.v. placebo.¹¹

3.6.2

Conclusie

Het gebruiksgemak van propranolol (Hemangiol®) is acceptabel. Het gebruiksgemak van niet geregistreerde propranolol drankjes bij IH is minder goed gedocumenteerd.

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Propranolol (Hemangiol®) heeft therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij de behandeling van IH. De grootte van het behandelingseffect is niet zeker. Het is onwaarschijnlijk dat gerandomiseerd onderzoek een preciezere schatting zal leveren omdat randomisatie naar placebo bezwaarlijk is.

De gunstige en ongunstige effecten van off-label propranolol t.o.v. placebo ondersteunen de conclusie van therapeutische meerwaarde van Hemangiol®. Off-label propranolol is minder goed gekarakteriseerd wat betreft gebruiksgemak.

Er is geen bewijs uit gepubliceerd, gerandomiseerd onderzoek dat propranolol een gunstiger effect heeft op IH dan prednisolon. Enkele waarnemingen van ongunstige effecten van prednisolon zijn gebruikt als belangrijk argument om zeer klein gerandomiseerd onderzoek stop te zetten. Volgens de beroepsgroep in Nederland is sinds 2008 prednisolon een van de tweede keuze behandelingen voor IH. Het lijkt niet meer acceptabel om gerandomiseerd onderzoek te verrichten met een rechtstreekse vergelijking tussen propranolol en prednisolon.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

4.2 Nieuw advies

Propranolol kan toegepast worden wanneer systemische behandeling nodig is voor infantiel hemangioom in de prolifererende fase. Dit betreft levens- of functiebedreigend hemangioom, geïlcereerd hemangioom met pijn en/of gebrek aan respons op eenvoudige maatregelen voor wondverzorging en hemangioom met een risico op blijvende littekens of ontsiering.

Behandeling moet gestart worden tussen de leeftijd van 5 weken en 5 maanden met inachtneming van voorzorgsmaatregelen en monitoring. De behandelduur is maximaal 6 maanden. Extra voorzorg is nodig bij kinderen met PHACE syndroom. Veel contra-indicaties van propranolol zijn bekend bij volwassenen.

5 Literatuur

1. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, van der Horst CM. [Prevalence and characteristics of haemangiomas in young children]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2455-8.
2. Hermans DJ, Ottenhof MJ, Wijnen MH, et al. [Treatment of haemangiomas of infancy with propranolol; good results, few side effects]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3482.
3. Totté J, Breugem C, de Graaf M, et al. Hemangiomen: wanneer en hoe te behandelen. *Huisarts en wetenschap* 2013;56:74-8.
4. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, et al. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:156-62.
5. Leaute-Labreze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1245-53.
6. Breugem CC, van der Vleuten CJM, Schultze Kool LJ, van der Horst CMAM, Oranje AP, de Laat PCJ, et al. Richtlijnen voor de behandeling van hemangiomen. 2013;
7. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (Hemangiol). 2014;
8. EMA. CHMP assessment report (Hemangiol). Procedure No: EMEA/H/C/002621/0000. 2014;EMA/CHMP/8171/2014:
9. Leaute-Labreze C, Dumas dIR, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
10. Tsang MW, Garzon MC, Frieden IJ. How to measure a growing hemangioma and assess response to therapy. *Pediatr Dermatol* 2006;23:187-90.
11. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259-e266.
12. Leaute-Labreze C, Dumas dIR, Nacka F, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age. *Br J Dermatol* 2013;169:181-3.
13. Heymans JM, Kleijnen S, Verstijnen IM. ['Fitting' evidence preferable when evaluating effectiveness of interventions]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5479.
14. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015;372:735-46.
15. Propranolol in Capillary Hemangiomas (HEMANGIOMA). NCT00744185. Clinical Trials gov 2012;
16. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:323-30.
17. Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, et al. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006545.
18. Prednisolon. *Kinderformularium* 2015;
19. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, et al. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. J Am Acad Dermatol* 1997;37:631-7.
20. Farmacotherapeutisch Kompas. 2015;
21. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259-e266.

22. Malik MA, Menon P, Rao KL, et al. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. *J Pediatr Surg* 2013;48:2453-9.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Primaire uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Léauté-Labrèze 2015 ¹⁴	Adaptieve fase II-III RCT, geblindeerde effectmeting, effectiviteit na 24 weken	ITT: propranolol 101, placebo 55. 24 weken behandeld met studie-medicatie: propranolol 88, placebo 19 Veiligheidspopulatie: totaal 456	Lft. 1-5 mnd, prolifererend IH, diameter $\geq 1,5$ cm, geen levens- of functiebedreigend of ernstig ulcererend IH	Propranolol (Hemangirol®) 3 mg/kg/dag of placebo ^b	% patiënten met (bijna)volledige resolutie van het aangewezen hemangioom in wk 24	Laag risico op bias. Op verzoek van EMA zijn ernstiger aangedane patiënten geëxcludeerd vanwege ethisch bezwaar tegen eventuele randomisatie naar placebo.
Léauté-Labrèze 2013 ¹²	RCT, geblindeerde effectmeting, 30 dagen	ITT: propranolol 7, placebo 7	Lft. <16 weken, milde IH diameter ≥ 1 cm	Propranolol oraal (niet geregistreerd) 3-4 mg/kg/dag of placebo	Verandering in dikte van IH gemeten via echo	Laag risico op bias
Hogeling 2011 ²¹	RCT, geblindeerde effectmeting, 6 maanden	Onduidelijk of ITT of PP. Propranolol 19, placebo 20.	Lft. 9 wkn-5 jr, diepe IH of functiebedreigend dan wel dregeinde ontsiering, eventueel te laat voor behandeling met corticosteroiden of na onvoldoende respons op corticosteroiden.	Propranolol oraal (niet geregistreerd) 2 mg/kg/dag vs placebo	Verandering in kleur en dikte van IH.	Laag risico op bias.

Bauman 2014 ¹⁶	RCT, geblindeerde uitkomstmeting, in principe 4 maanden tenzij eerder toxiciteit of klinisch respons	ITT: propranolol 11, prednisolon 8.	Lft. 2 wkn-6 mnd. Prolifererend en symptomatische IH, gedefinieerd als functiebeperkend, geulcereerd, pijnlijk of op cosmetisch gevoelige plaats.	Propranolol oraal 2 mg/kg/dag vs prednisolon	Verandering in grootte van IH na 4 maanden behandeling	De studie is voortijdig gestopt vanwege ongunstige effecten in de prednisolon groep. De inclusie is niet behaald (19 i.p.v. 110). Er waren veel dropouts. De studie had lage power om het beoogde effectverschil aan te tonen (30% absolute reductie in grootte).
---------------------------	--	-------------------------------------	---	--	--	---

^aGelijk aan de registratiestudie in de EPAR.

^bAndere doseringsschema's van propranolol (Hemangirol®) zijn gestaakt na een geplande interimanalyse.

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Malik 2013 ²²	(Interventie: propranolol vs prednisolon vs beide; RCT met geblindeerde effectmeting) Weinig patiënten hebben de follow-up periode behaald, zonder uitleg. Primaire uitkomstmaat lijkt veranderd tijdens de studie, zonder uitleg. Onduidelijk of effect is gerapporteerd voor ITT of PP populatie. Samengenomen lijkt het risico op bias groot.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ⁷	2014	Samenvatting van de productkenmerken propranolol
EMA / CBG ⁸	2014	European Public Assessment Report (EPAR) propranolol
Cochrane Collaboration ¹⁷	2011	Leonardi-Bee et al. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin.
HEVAS, Ouder- en patiëntenvereniging voor hemangiomen en vasculaire malformaties ⁶	2013	Richtlijnen voor de behandeling van hemangiomen.

**Budgetimpactanalyse propranolol
(Hemangiol®) bij de behandeling van
infantiele hemangiomen**

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 22 september 2015
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2012118856
Volgnummer	2015082261
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. N. Dragt
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Inleiding 5

1	Uitgangspunten 7
1.1	Aantal patiënten 7
1.2	Indicatieverbreding 8
1.3	Substitutie 8
1.4	Kosten per patiënt per jaar 9
1.5	Marktpenetratie & overzicht aannames 10
2	Budgetimpactanalyse 11
3	Conclusie 13
4	Referenties 15

Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als propranolol (Hemangiol®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep, waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

Geregistreerde indicatie

Propranolol (Hemangiol®) is geregistreerd voor de behandeling van prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is:

- levens- of functiebedreigend hemangioom,
- geülcereerd hemangioom met pijn en/of gebrek aan respons op eenvoudige maatregelen voor wondverzorging,
- hemangioom met een risico op blijvende littekens of ontsiering.¹

Hemangiol® is specifiek gericht op pediatrisch gebruik. De toedieningsvorm is als drank (3,75 mg/ml). Op dit moment is er in het GVS geen ander middel voor prolifererend infantiel hemangioom opgenomen.

Vergelijkende behandeling

De enig beschikbare richtlijnen voor de behandeling van hemangiomen zijn opgesteld door specialisten van vier academische behandelcentra en zijn uitgebracht door de HEVAS.² HEVAS is de ouder- en patiëntenvereniging hemangiomen en vasculaire malformaties.

Indien *systemische* behandeling aan de orde is, is volgens de richtlijnen sinds 2008 behandeling met bètablokkers (propranolol) eerste keus. Propranolol is beschikbaar in de vorm van tabletten. Daarnaast is propranolol beschikbaar als drank (1 mg/ml). Dit betreft een apothekersbereiding (FNA).

Patiëntenpopulatie

Het Zorginstituut heeft met het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld dat propranolol bij de behandeling van infantiele hemangiomen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van placebo.³

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 september 2015.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

Hemangiomen zijn benigne vasculaire tumoren en komen vooral voor bij pasgeborenen. Hemangiomen ontstaan in de eerste weken na de geboorte en kennen een proliferatieve fase van 5 tot 12 maanden. Behandeling met propranolol (Hemangiol®) is aangewezen gedurende deze proliferatieve periode, bij kinderen in de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden.^{1,2}

Voor de berekening van het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling, wordt uitgegaan van de incidentie en het jaarlijks geboortecijfer in Nederland.

Volgens het CBS bedroeg het geboortecijfer in 2013 in Nederland 171.341.⁴ Sinds 2009 laten de geboortecijfers een dalende trend zien, met een jaarlijkse afname van gemiddeld bijna 2,5% tot 2013. De prognoses door het CBS voor de komende jaren laten echter een (lichte) stijging in geboorten zien.

Voor de berekening zal uit worden gegaan van het geboortecijfer uit 2013. Er wordt aangenomen dat het aantal geboorten de komende jaren gelijk zal zijn aan het jaar 2013.

Volgens de HEVAS richtlijnen komen hemangiomen voor bij 1-2% van de neonaten en bij ongeveer 10-12% van de 1-jarigen. Cross-sectioneel onderzoek bij kinderen van 0-16 maanden bij consultatiebureaus in een Nederlandse regio vond een prevalentie van 9,9%.^{5,6} Voor de berekening wordt uitgegaan van de schatting van 10%. Het aandeel van patiënten met hemangiomen die behandeling behoeven, wordt geschat op 12%⁷; ongeveer 2050 patiënten per jaar (Tabel 1).

Systemische behandeling is volgens de behandelrichtlijnen alleen aangewezen in de volgende situaties:

- Levensbedreigende of tot handicap leidende hemangiomen
- Hemangiomen met een groot risico op blijvende littekens of misvorming (neus, lip, oor, wenkbrauw)
- Grote hemangiomen in het gezicht
- Zweervorming (ulceratie)
- Uitstulpende hemangiomen
- Perianale/genitale hemangiomen

Indien systemische behandeling is aangewezen, bestaat de eerste keus uit bètablokkers. Propranolol is de bètablokker van eerste keus. In enkele academische centra wordt de bètablokker atenolol toegepast in plaats van propranolol.

Op basis van een zeer kleine Nederlandse studie werd van de 55 kinderen die vanwege een hemangioom een specialist bezochten, 29% behandeld met een bètablokker.⁸ Deze kinderen zouden in aanmerking komen voor behandeling met Hemangiol®. In de praktijk zou dit in totaal om ongeveer 595 patiënten gaan. Om te verifiëren of deze schattingen representatief zijn voor Nederland, is de beroepsgroep geraadpleegd¹. Zij geven aan dat zij deze schattingen representatief achten. Het Zorginstituut zal voor de berekening uitgaan van 595 patiënten per jaar.

¹ Naam specialist bekend bij Zorginstituut Nederland

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met infantiele hemangiomen dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met propranolol

	<i>2015 en verder</i>
Aantal nieuw geboren	171.000
Vóórkomen hemangiomen (10%)	17.100
Hemangiomen die behandeling behoeven (12%)	2050
Hemangiomen die systemische behandeling behoeven (29%)	595
totale aantal patiënten dat jaarlijks voor propranolol in aanmerking komt	595

1.2 Indicatieverbreding

De HEVAS richtlijnen voor de behandeling van hemangiomen uit 2013 geven geen duidelijke indicatie op welke leeftijd gestart moet worden met propranolol, of wat de optimale duur van behandeling moet zijn. Gesuggereerd wordt, dat starten bij kinderen ouder dan 1 jaar eveneens effectief zou zijn. Ook wordt genoemd dat behandeling in de praktijk vaak wordt gecontinueerd tot de leeftijd van 9-18 maanden.

Propranolol als molecuul is al langer op de markt. Ook is propranolol in de vorm van een door de apotheek bereide drank beschikbaar.

Volgens het Kinderformularium is het bij zeer jonge kinderen bij de volgende indicaties geïndiceerd: hypertensie, verlengd QT-syndroom en bij tetralogie van Fallot. Het is onduidelijk of Hemangiol tevens (off-label) voor deze indicaties zou kunnen worden toegepast. Hemangiol® is echter duurder dan de apotheekbereiding van propranolol drank.

1.3 Substitutie

Er is op dit moment geen ander geneesmiddel opgenomen in het GVS voor de (systemische) behandeling van prolifererend infantiel hemangioom. Echter, in de dagelijkse praktijk wordt sinds 2008 al propranolol (off-label) toegepast als een door de apotheek bereide drank. De kosten voor deze off-label toepassing zullen niet meer gemaakt worden door de introductie van het geregistreerde product Hemangiol®. In de berekening zullen om deze reden de besparingen door substitutie van off-label propranolol worden meegenomen.

Er zijn verschillende leveranciers voor propranolol drank. Voor de meeste bereidingen geldt een prijs van €12 - €13 per 100mg. De apotheekbereiding (FNA) is echter het laagst geprijsd: €1,03 voor 100 ml à 1 mg/ml. Voor een maximale schatting van de budget impact van Hemangiol® zal gerekend worden met de prijs van FNA voor substitutie.

Er wordt aangenomen dat een zelfde doseringsschema en duur van behandeling van toepassing is op behandeling met de apotheekbereiding propranolol als met Hemangiol®

1.4 Kosten per patiënt per jaar

Dosering

De aanbevolen dosering voor Hemangiol® is 2-3mg/kg/dag verdeeld over 2 doses.

De aanbevolen startdosis is 1 mg/kg/dag gedurende 1 week die over twee afzonderlijke doses van 0,5 mg/kg wordt verdeeld. Vervolgens kan de dosering gedurende de tweede week worden opgehoogd tot 2 mg/kg/dag. De therapeutische dosis (ook wel onderhoudsdosis genoemd) na de eerste twee weken, bedraagt 3 mg/kg/dag, die eveneens in 2 afzonderlijke doses van elk 1,5 mg/kg moeten worden.¹ De dosisaanpassingen vinden plaats op geleide van toenemend gewicht, onder controle van de arts.

De behandeling moet gestart worden bij kinderen in de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden. De behandeling moet voor gedurende 6 maanden worden voortgezet.¹

De apotheekinkoopprijs (AIP) per verpakking van 120 ml 3,75 mg/ml (= 450 mg) bedraagt € 196.

De uiteindelijke benodigde dosis en daarmee het benodigde aantal flacons hangt sterk af van het gewicht van het kind.

In de berekening is uitgegaan van de gemiddelde leeftijd van patiënten die geïncludeerd waren in de pivotal fase II/III studie.⁹ De gemiddelde leeftijd bedroeg 103 dagen, ofwel 3,5 maanden.

Het gemiddelde gewicht voor Nederlandse patiënten van deze leeftijd is geschat aan de hand van groeigegevens van Nederlandse kinderen, verzameld door TNO.¹⁰ Het gemiddelde gewicht van kinderen van 5 weken bedroeg ongeveer 4,5 kg. Het gewicht loopt op tot bijna 10 kg bij de leeftijd van 11 maanden. Bij een leeftijd van 3,5 maanden is gerekend met een (start)gewicht van bijna 6 kg. In de berekening is aangenomen dat er iedere maand een dosisaanpassing op geleide van toenemend gewicht plaatsvindt.

Voor een maximaal scenario is de aanname gedaan dat alle patiënten 5 maanden oud zullen zijn bij aanvang van de behandeling.

In tabel 2 worden de (meer)kosten per patiënt berekend, die gepaard gaan met behandeling van Hemangiol® ten opzichte van off-label propranolol. Bij kinderen in de leeftijd van 3,5 maanden zal bij een behandelduur van 6 maanden bijna 4000 mg propranolol nodig zijn.

Rekening houdend met besparingen aan FNA bereiding propranolol drank, zullen de meerkosten van behandeling met Hemangiol® per patiënt €1721 bedragen. Bij het maximale scenario, waarbij uit wordt gegaan van het gemiddelde gewicht van kinderen die starten op de leeftijd van 5 maanden, is 4350 mg propranolol per patiënt nodig. De meerkosten per patiënt in het maximale scenario bedragen dan €1913.

Tabel 2: Meerkosten per patiënt voor toepassing van Hemangiol® bij infantiele hemangiomen

	propranolol	
Dagelijkse dosering*	Leeftijd 3,5 maanden	Leeftijd 5 maanden
Week 1: 1mg/kg/dag	41 mg	50 mg
Week 2: 2 mg/kg/dag	82 mg	100 mg
Vanaf week 3 to 6 maanden: 3 mg/kg/dag	3861 mg	4198 mg
Totaal benodigde hoeveelheid propranolol/ patiënt	3984 mg	4348 mg
Aantal flacons à 450 mg Hemangiol®/ patiënt	9	10
inkoopkosten Hemangiol® per flacon (A.I.P.)		€196
Gemiddelde kosten Hemangiol® per patiënt	€ 1764	€1960
Flacons apotheekbereiding (FNA) propranolol à 100 mg	40	44
Inkoopkosten FNA propranolol drank/ flacon		€1,09
Gemiddelde kosten/ patiënt FNA propranolol drank	€ 43,41	€ 47,40
Gemiddelde meerkosten per patiënt	€ 1721	€1913

1.5 Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 100% therapietrouw
- Behandeling zal in overeenstemming met de geregistreerde indicatie niet langer dan 6 maanden bedragen en niet later starten dan in de 5^e levensmaand.
- De gemiddelde leeftijd bij start van de behandeling afkomstig uit de pivotal klinische studie is representatief voor de Nederlandse situatie: 3,5 maanden
- Er zal substitutie plaatsvinden door besparing van kosten van propranolol apotheekbereidingen
- De huidige propranolol behandeling bestaat uit de goedkoopste FNA bereiding

2 Budgetimpactanalyse

In tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer propranolol aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie infantiele hemangiomen.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Hemangiol® aan het behandelarsenaal voor infantiele hemangiomen

jaar	Markt- penetratie	Aantal patiënten	Meerkosten hemangiol®/patiënt	Totale kosten/jaar Hemangiol®
2016	30%	180	€ 1.721	€ 309.706
			€ 1.913	€ 344.268
2017	60%	355	€ 1.721	€ 610.809
			€ 1.913	€ 678.973
2018	100%	595	€ 1.721	€ 1.023.751
			€ 1.913	€ 1.137.997
Totale kosten Hemangiol®				€ 1,0 - € 1,1 miljoen

De financiële consequenties op het budgettair kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van propranolol niet leidt tot besparing op het BKZ.

3 Conclusie

Rekening houdend met 595 patiënten per jaar, niet ouder dan 5 maanden en niet langer behandeld dan 6 maanden, zal opname op lijst 1B van het GVS van propranolol (Hemangiol®) bij infantiele hemangiomen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van **€ 1,0 - € 1,1 miljoen**.

Hierbij bestaat onzekerheid over de duur van behandeling en de dosering, door onzekerheid over de werkelijke gemiddelde leeftijd (en daarmee gewicht) van de patiënten bij aanvang van de behandeling in de dagelijkse praktijk.

4 Referenties

¹ CHMP/EMA. SmPC Hemangiol. Londen: EMA, april 2014. Geraadpleegd in juni 2015 via <http://www.ema.europa.eu/>

² Breugem CC, Vleuten van der CJM, Schultze Kool LJ, et al. HEVAS Werkgroep Hemangiomen. Richtlijnen voor de behandeling van hemangiomen. Herziening 14 januari 2013. Geraadpleegd juni 2015 via <http://hevas.eu>

³ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport Hemangiol bij infantiel hemangioom. 2015

⁴ CBS, Statline. Geboorte, kerncijfers. 6 augustus 2014. Geraadpleegd in juni 2015 via www.statline.cbs.nl

⁵ Hoornweg MJ, Smeulders MJ, van der Horst CM. [Prevalence and characteristics of haemangiomas in young children]. Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:2455-8.

⁶ Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, et al. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. Paediatr Perinat Epidemiol 2012;26:156-62.

⁷ Hermans DJJ. Infantile hemangiomas, the implications of the changing landscape after propranolol. Proefschrift 2013

⁸ Graaf M de. Care and cure for infantile hemangioma. Proefschrift 2013

⁹ EMA. CHMP Assessment report Hemangiol. Londen, 2014

¹⁰ Van Buuren, TNO. Gemiddelde groeicurve kinderen 0-15 maanden in Nederland

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

op 24 augustus 2015

27^e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

5 Agendapunt 7 propranolol (Hemangiol®), 1B

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de eerste bespreking. Infantiel hemangiomen (IH) zijn goedaardige tumoren die ontstaan in de eerste weken na de geboorte. Na proliferatie en een plateaufases volgt involutie. Behandeling is alleen nodig bij risicovol IH. Lange tijd was de gebruikelijke medicamenteuze behandeling corticosteroiden, met name prednisolon. In 2008 is een gunstig effect van propranolol geobserveerd. Een richtlijn van HEVAS adviseert propranolol als eerste keuze bij medicamenteuze behandeling. Hemangiol® drank is geregistreerd voor
15 behandeling van prolifererend IH waarvoor systemische behandeling vereist is. Behandeling moet starten tussen de leeftijd van 5 weken en 5 maanden. In een RCT was Hemangiol® drank effectiever dan placebo op (bijna)complete resolutie van IH, na 24 weken behandeling, op basis van centraal beoordeelde foto's. Die analyse beschouwde patiënten die vroegtijdig waren gestopt met trialmedicatie als gefaald. De precieze grootte van het behandel-effect is
20 onzeker. Er is ondersteunend bewijs van een gunstig effect uit gerandomiseerde studies met off-label propranolol vergeleken met placebo.

FT-rapport

Discussie

25 In tabel 1A staan de gunstige effecten van propranolol (Hemangiol®) vergeleken met placebo bij patiënten met infantiele hemangiomen. Na 24 weken laat een foto, die centraal is beoordeeld, 60% verbetering t.o.v. 4% bij de placebogroep zien. De referent geeft aan dat de uitval echter fors is. Met name in de placebogroep waar met 55 patiënten werd gestart en na 24 weken nog 19 patiënten overbleven. Deze uitvallers zijn gekenmerkt als non-responders. Dit vindt de referent vreemd, omdat het om een aandoening gaat waarbij jaarlijks ook een
30 spontane regressie optreedt. Dit kan betekenen dat de 60% versus de 4% geflatteerd is. Bij het secundaire eindpunt is naast de foto ook gevoeld of het hemangioom veranderd is qua dikte. Dan is het resultaat 26% versus 10% (placebo). In de betreffende analyse zijn de uitvallers niet meegenomen en het resultaat is niet meer statistisch significant. De referent is van mening dat er wel een effect wordt gerapporteerd, maar de grootte hiervan onzeker is
35 en er ook een risico op bias bestaat. Het voorstel is om het aantal uitvallers in Bijlage 1 te vermelden. Daarnaast moet worden meegenomen dat de effecten van het off-label gebruik van propranolol ook goed zijn, zoals in tabel 1B te zien is.

De tweede referent sluit zich aan bij de eerste referent met betrekking tot kanttekeningen bij het gunstige effect van het middel. Er is een groot verschil tussen het primaire en
40 secundaire eindpunt, maar is er wel 60% verbetering te zien na 24 weken. Door de grote uitval in de placebogroep vervalft bij het secundaire eindpunt het voordeel van het effect. Het off-label gebruik, waar ook een gunstig effect te zien is, ondersteunt wel het effect van het middel. Het off-label gebruik van het middel is echter niet als vergelijkende behandeling in de beoordeling meegenomen. De referent vraagt zich af of waarom dit bij dit dossier niet
45 is gedaan? Omdat het middel ook off-label te verkrijgen is en dan goedkoper is, is de verwachting niet dat Hemangiol® in de dagelijkse praktijk ook wordt ingezet voor de andere indicaties, waar propranolol voor is geregistreerd bij (kleine) kinderen.

De referent onderstreept dat de onderbouwing van de effectiviteit mager is. Om bias uit te kunnen sluiten stelt een WAR-lid voor dat de analyse gemaakt wordt waarbij bij de uitvallers
50 in de placeboarm als responders worden meegenomen met een gunstig resultaat. Bekeken moet worden of deze analyse een significant verschil geeft.

Vanuit mechanistisch oogpunt vraagt de tweede referent zich ook af of het middel effectief is. Een ander WAR-lid geeft aan dat het primaire eindpunt klinisch niet klopt omdat naast de beoordeling van de foto het voelen of het hemangioom in dikte is afgenomen belangrijk is.
55 Het voorstel is om dit ook in het rapport op te nemen.

Een aantal keren wordt in het rapport eerst de bevindingen over prednisolon aangegeven en daarna pas die van propranolol. Een WAR-lid stelt voor dit om te draaien en eerst met propranolol te beginnen omdat het rapport primair om dit middel versus placebo gaat. De WAR is van mening dat het middel een therapeutische meerwaarde heeft, maar de grootte van het behandelingseffect niet zeker is.

FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

Het conceptadvies van de WAR aan ZIN luidt dat Propranolol (Hemangiol®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij de behandeling van infantiel hemangioom. De kanttekening bij dit advies is dat de grootte van het behandelingseffect niet zeker is. Het is onwaarschijnlijk dat verder onderzoek een preciezere schatting zal leveren omdat randomisatie naar placebo bezwaarlijk is.

BIA

Inleiding

Er is alleen een BIA opgesteld omdat vanwege het kostenbeslag er in een eerder stadium een vrijstelling verleend is voor een FE-evaluatie. Er zijn in de BIA geen substitutie besparingen meegenomen voor het off-label gebruik van propranolol. Wanneer dit wel meegenomen wordt vallen de meerkosten iets lager uit.

BIA

Discussie

In het rapport staat dat volgens het CBS het geboortecijfer in 2013 in Nederland 171.341 bedroeg. Sinds 2009 laten de geboortecijfers een dalende trend zien, met een jaarlijkse afname van gemiddeld bijna 2,5% tot 2013. Er wordt genoemd dat daarvoor een stijgende trend te zien was. Dit leest wat verwarrend. De referent vroeg zich af waarom gekozen was voor het cijfer uit 2013? ZIN zal dit op een andere wijze verwoorden.

Volgens de HEVAS-richtlijnen komen hemangiomen voor bij 1-2% van de neonaten en bij ongeveer 10-12% van de 1-jarigen. Alle andere bronnen geven 10% aan. Voor de berekening wordt uitgegaan van de schatting van 10%. De referent vraagt of bekend is waar het HEVAS percentage van 1-2% op is gebaseerd, maar is het eens dat gerekend wordt met 10%.

De referent is het niet eens dat het off-label gebruik van het middel niet meegenomen is in de berekening. De WAR is van mening dat er wel substitutie van off-label gebruik propranolol in de berekening moet worden betrokken. Een WAR-lid merkt op dat het vreemd blijft dat voor een geregistreerd middel meer betaald moet gaan worden dan bij het off-label gebruik van het middel.

Voor de berekening is 4 kg als gemiddeld gewicht genomen voor de patiënten in de eerste twee weken. Voor de resterende periode is uitgegaan van een gewicht van 8 kg (gemiddelde gewicht bij 10 maanden). In het rapport wordt gesteld dat dit representatief is voor dat van de gemiddelde patiënten in de dagelijkse praktijk. Omdat hierover niet meer gegevens bekend zijn is het voorstel van de referent om een marge te nemen door het gemiddelde gewicht tussen 5 weken en 5 maanden te berekenen. Een WAR-lid vraagt wat de gemiddelde leeftijd was van de patiënten in de pivotal trial. ZIN beantwoordt dat dit ongeveer 3 maanden bedroeg. De referent vindt 100% therapietrouw gezien de uitval in de trial optimistisch. Dit is een maximale impact.

BIA

Advies van de WAR aan ZIN

Opname van propranolol (Hemangiol®) in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget in de orde van 1 tot 1,2 miljoen. Dit bedrag zal nog iets wijzigen op basis van de door de WAR gegeven commentaren en suggesties.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 21 september 2015

28^e vergadering van de werkommissie Geneesmiddelen

Agendapunt 4

propranolol (Hemangiol®), 1B;

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Na de eerste bespreking heeft ZIN de concept rapporten naar de belanghebbende partijen gestuurd. De reacties van de NVK en VAGZ gaven geen aanleiding tot aanpassing van het FT rapport; zij waren het eens met de conclusie.

De fabrikant heeft zoals gevraagd aanvullende analyses uitgevoerd en toegevoegd aan hun reactie. De analyse die ZIN naar aanleiding van de reactie van de fabrikant heeft toegevoegd aan het FT rapport is een analyse van het effect van propranolol (Hemangiol®) ten opzichte van placebo, waarbij een ruimere definitie van behandelingsucces is gehanteerd. Deze analyse is gepubliceerd als Tabel S5 in Léauté-Labrèze 2015 en is in het FT-rapport verwerkt.

BIA

Inleiding

De BIA is na de vorige WAR bespreking op twee punten aangepast:

- De dosering van propranolol is nu gebaseerd op het werkelijk gemiddelde gewicht van Nederlandse kinderen (groeicurve).
- Tevens zijn in de BIA besparingen als gevolg van substitutie van off-label propranolol meegenomen. Met deze aanpassingen is de budget impact, 3 jaar na opname in het GVS, geschat op €1,0 - €1,1 miljoen.

Er is vanuit de partijen geen inhoudelijk commentaar op de aannames van de BIA gekomen. De beroepsgroepen achten het geschatte aantal potentiële patiënten als realistisch.

Discussie

De eerste referent is het eens met de wijzigingen in het rapport en de wijze waarop de analyse in het rapport is opgenomen en de aanpassingen in de BIA.

De WAR is van mening dat de toegevoegde analyse voldoende inzicht geeft in het risico op overschatting van het behandelingseffect in de primaire uitkomstmaat.

ZIN zal in het rapport verduidelijken wat met testmedicatie (placebo en andere geneesmiddelen) wordt bedoeld.

FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan ZIN luidt dat Propranolol (Hemangiol®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij de behandeling van infantiel hemangioom. De precieze effectgrootte is niet duidelijk. Het is niet waarschijnlijk dat een preciezere effectschatting zal komen, vanwege ethische bezwaren tegen nieuwe placebogecontroleerde onderzoeken in de toekomst.

BIA

Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan ZIN luidt dat, rekening houdend met 595 patiënten per jaar, niet ouder dan 5 maanden en niet langer behandeld dan 6 maanden, opname op lijst 1B van het GVS van propranolol (Hemangiol®) bij infantiel hemangioom gepaard zal gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 1,0 - € 1,1 miljoen.

Hierbij bestaat onzekerheid over de duur van de behandeling en de dosering door onzekerheid over de werkelijke gemiddelde leeftijd (en daarmee gewicht) van de patiënten bij aanvang van de behandeling in de dagelijkse praktijk.