

*Standpunt*

**Standpunt Immunotherapie  
ch14.18+GM-CSF+IL2 bij  
hoogrisico neuroblastoom**

<i>Zaaknummer</i>	2011112448
<i>Volgnummer</i>	2012054404
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteur</i>	mw. mr. D. Özkanlı
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 88 03

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
3	2. Beoordeling standpunt Zorgverzekeringswet
6	3. Standpunt immunotherapie bij hoogrisico neuroblastoom
8	4. Consequenties
9	5. Vaststelling standpunt

### ***Bijlage(n)***

1. Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk Standpunt Immunotherapie (ch 14.18+GM-CSF+IL2) bij hoogrisico neuroblastoom

## Samenvatting

### *Aanleiding*

Neuroblastomen hebben vaak een fataal beloop. De Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) is van mening dat een immunotherapie die in de Verenigde Staten in trialverband wordt aangeboden, onderdeel moet zijn van de standaardtherapie. De zorgverzekeraars staan nu voor de vraag, of deze behandeling binnen de aanspraken van de Zorgverzekeringswet valt. Bepalend daarvoor is of de behandeling voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

Het CVZ heeft beoordeeld of immunotherapie in de vorm van ch14.18+GM-CSF+IL2 als consolidatietherapie vergeleken met alleen isotretinoïne voor patiënten met hoogrisico neuroblastomen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Het CVZ concludeert dat de immunotherapie ch14.18 + GM-CSF + IL2 bij hoog-risico neuroblastoom nog experimenteel is, en niet conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor de patiënten in complete remissie (CR-groep) zijn er aanwijzingen dat de viervoudige consolidatietherapie de prognose kan verbeteren. Daar staat tegenover dat het gaat ten koste van een hoge toxiciteit, ook voor de patiënten die niet van de behandeling profiteren.

Voor de patiëntengroep met zeer goede partiële respons (VGPR-groep) is in het geheel geen vergelijkend onderzoek naar de viervoudige consolidatietherapie voorhanden.

Er is één vergelijkende studie gevonden. Het beschikbare bewijsmateriaal is nog beperkt, en met onzekerheden omgeven. Het middel waarvan geclaimd wordt dat het de basis van de aanvullende consolidatietherapie vormt (ch14.18), is alleen verkrijgbaar voor patiënten die in een trial zijn toegelaten. Eén van de middelen in de combinatie, de GM-CSF, is in Europa niet verkrijgbaar. Gegevens van andere onderzoeken en langere termijn resultaten worden nog verwacht.

### *Conclusie stand van de wetenschap en praktijk*

Deze ene studie, hoewel van goede kwaliteit, is onvoldoende om te oordelen dat deze behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er zijn onvoldoende gronden om in dit geval af te wijken van het EBM-uitgangspunt, dat het CVZ in zijn toetsingskader hanteert om de resultaten van een enkele studie te laten bevestigen door verder onderzoek.

In de kinderoncologie is wereldwijd en voortdurend onderzoek gaande naar optimalisering van behandelprotocollen. Voor zover deze protocollen nog niet voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk, financieren academische ziekenhuizen

die zorg vaak uit de zogenaamde "academische component". De academische ziekenhuizen zijn vrij om de gelden uit de academische component aan te wenden voor hun patiënten, die in het kader van evaluatie van deze behandelprotocollen naar het buitenland verwezen worden.

# 1. Inleiding

<b><i>Aanleiding standpunt</i></b>	De aanleiding voor het standpunt is de vraag van zorgverzekeraars of de behandeling van kinderen die door kinderoncologen naar de Verenigde Staten worden doorverwezen voor behandeling van hoogrisico neuroblastoom in trialverband conform de stand van de wetenschap en praktijk is en dus vergoed moet worden ten laste van de Zorgverzekeringswet.
<b><i>Centrale vraag</i></b>	De centrale vraag hierbij is of de behandeling van hoogrisico neuroblastoom (stadium 4 boven 1 jaar) met een viervoudige consolidatietherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.
<b><i>(Patho)fysiologie</i></b>	Neuroblastomen zijn tumoren die ontstaan uit embryonale voorlopercellen van het sympathisch zenuwstelsel. Daardoor kan de tumor overal optreden waar zich sympathisch (zenuw)weefsel bevindt: de sympathische grensstreng en paraganglia, gelegen langs de wervelkolom in hals, borstkas en buik en in de bijnieren. In de hersenen komt het niet voor. De meest kwaadaardige vormen kunnen uitzaaien naar lymfklieren, beenmerg, bot, lever en huid. De mate van kwaadaardigheid hangt af van het aanwezig zijn van combinaties van genetische afwijkingen in de tumorcellen, zoals aneuploidie, deleties van het 1p chromosoom en vooral van verhoogde activiteit (amplificatie) van het oncogen MYCN. Het is onzeker in hoeverre de tumorgenetische afwijkingen in de loop van de tijd verergeren, of dat vanaf het begin er verschillende typen neuroblastoom zijn.
<b><i>Indeling in typen/stadia</i></b>	Neuroblastomen komen in verschillende vormen voor. Deze onderscheiden zich door hun presentatie, leeftijd bij optreden, beloop, en genetische kenmerken van de tumorcellen. Het international neuroblastoma staging system (INSS) kent stadia 1 t/m 4S, afhankelijk van de mate van reseceerbaarheid, aard en uitbreidheid van de metastasering en de leeftijd.
<b><i>Nader beperking doelgroep</i></b>	De categorie patiënten waar het in dit rapport om gaat, is de hoogrisico groep. Dit zijn de patiënten met stadium 4S (dat is stadium 4 boven de leeftijd van 1 jaar bij presentatie), én de patiënten in alle andere stadia waarvan de tumor een verhoogde activiteit (amplificatie) van het oncogen MYCN vertoont.
<b><i>Standaard behandeling: enkelvoudige consolidatietherapie</i></b>	De behandeling van hoogrisico neuroblastomen bestaat uit (partiële) resectie, en (althans in Nederland) eventueel radioactief I-MIBG, een radiofarmacon. Daarna een (myelo-ablatieve) oncolytische therapie met een combinatie van chemotherapeutica en autologe beenmergtransplantatie. Bij goed doorstaan van deze inductietherapie, en als de progressie gestopt is, volgt een consolidatietherapie ter

behandeling van (al of niet occulte) resttumor met Isotretinoïne. In het begin van de consolidatietherapie wordt tevens external beam radiotherapie (EBRT) toegepast op het resectiebed of op bekende rest-haarden. De standaardbehandeling is dus een medicamenteus enkelvoudige consolidatietherapie, met eventuele radiotherapie (EBRT).

***Nieuwe interventie:*** ***viervoudige consolidatie therapie*** In het Amerikaanse (COG) onderzoek wordt aan de standaard-consolidatietherapie toegevoegd een behandeling met een immunotherapeutische regiem, met het tegen het tumorantigeen GD2 gerichte monoclonale antilichaam (monoclonal antibody, "mab") ch14.18, gecombineerd met kuren van de cytokinen IL2 en GM-CSF. De nieuwe behandeling die hier ter beoordeling staat is dus een viervoudige consolidatietherapie.

***Leeswijzer*** In het volgende hoofdstuk wordt nader ingegaan op het systeem van de Zorgverzekeringswet. In hoofdstuk 3 wordt het standpunt uiteengezet. Hoofdstuk 4 behandelt de consequenties van het standpunt. Hoofdstuk 5 betreft de vaststelling van het standpunt.

## 2. Beoordeling standpunt Zorgverzekeringswet

<b><i>Inleiding</i></b>	<b><i>2.a Wet- en regelgeving</i></b> Een zorgvorm behoort tot de te verzekeren prestaties op grond van de Zorgverzekeringswet als het zorg is zoals (in casu) medisch specialisten die plegen te bieden en tevens voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Hieronder gaat het CVZ nader in op de toepasselijke regelgeving en deze twee criteria.
<b><i>Te verzekeren risico's/prestaties</i></b>	Artikel 10, onder a van de Zorgverzekeringswet bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.  Artikel 11, derde lid van de Zorgverzekeringswet bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering.
<b><i>Geneeskundige zorg</i></b>	Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering bepaalt dat geneeskundige zorg mede omvat de zorg zoals o.a. medisch-specialisten die plegen te bieden.
<b><i>Stand wetenschap en praktijk</i></b>	Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering bepaalt dat de inhoud en omvang van zorg of diensten mede wordt bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk, en bij het ontbreken van zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten. <sup>1</sup>
<b><i>Redelijkerwijs aangewezen</i></b>	Artikel 2.1, derde lid van het Besluit zorgverzekering bepaalt dat de verzekerde slechts recht heeft op een zorgvorm voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

### ***2.b Plegen te bieden***

In de Zorgverzekeringswet zijn de te verzekeren prestaties functioneel omschreven. Dit betekent dat de wet aangeeft 'wat' onder de te verzekeren prestaties valt en onder welke voorwaarden deze geleverd worden. 'Wie' de zorg verleent en 'waar' de zorg geleverd wordt, laat de wet over aan de zorgverzekeraar. De omvang van de te verzekeren zorg wordt bepaald door hetgeen de beroepsgroep aan geneeskundige zorg pleegt te bieden. Om hier invulling aan te geven moet men uitgaan van de zorg welke de betrokken beroepsgroep tot het aanvaarde arsenaal van medische onderzoeks- en

---

<sup>1</sup> De omschrijving 'verantwoorde en adequate zorg en diensten' slaat op zorg en diensten die minder of geen wetenschappelijke status hebben of behoeven. Een voorbeeld is zittend ziekenvervoer.

behandelingsmethoden rekent. Daarbij zijn zowel medisch-wetenschappelijke gegevens als de mate van acceptatie in de medische praktijk belangrijke graadmeters. Bij het plegen te bieden-criterium gaat het – kort gezegd – om de zorg die de zorgverlener volgens de standaard van zijn beroepsgroep behoort aan te bieden en toe te passen (het aanvaarde zorgarsenaal) op een wijze die de beroepsgroep als professioneel juist beschouwt. Om vast te stellen wat de beroepsgroep tot het aanvaarde zorgarsenaal rekent, gaat men te rade bij de richtlijnen en standaarden van de betreffende beroepsgroep.

***Werkwijze CVZ:  
Rapport 7-11-2008***

Voor een uitvoerige beschrijving van de wijze waarop het CVZ beoordeelt of zorg wordt verleend zoals de betreffende beroepsgroep die pleegt te bieden, verwijst het CVZ naar zijn rapport *Betekenis en beoordeling criterium 'plegen te bieden'*. (CVZ 2008, 268).

***2.c Stand wetenschap en praktijk***

***Werkwijze: EBM-  
methode***

Het CVZ volgt, ter bepaling van wat tot de stand van de wetenschap en praktijk gerekend dient te worden, de principes van evidence based medicine (EBM).

***Principes EBM***

De methode van EBM integreert de medische praktijk en wetenschappelijke inzichten. De methode houdt rekening met internationale literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gepubliceerde expert-opinies.

***Selectie en weging***

Evidence based wil niet zeggen dat voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Bij de beoordeling worden ook zachte eindpunten zoals bijvoorbeeld kwaliteit van leven en patiënttevredenheid betrokken.

***Kern methode***

Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend, waardoor een hiërarchie in bewijskracht ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterk bewijs in principe bewijs van lager niveau verdringt.

***Standpuntbepaling***

Uiteindelijk neemt het CVZ een standpunt in over de vraag of de interventie al dan niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positieve beoordeling medisch-wetenschappelijke gegevens voorhanden zijn met een zo hoog mogelijke bewijskracht.



***Gelijkwaardig of  
meerwaarde***

Het CVZ kan van dit vereiste afwijken, maar motiveert in dat geval waarom genoeg genomen wordt met bewijs van een lager niveau. Alleen als de te beoordelen interventie gelijkwaardig is aan, of een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling, concludeert het CVZ dat er sprake is van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk.

***Beschrijving  
werkwijze CVZ:  
rapport 5-11-2007***

Voor een uitvoerige beschrijving van de wijze waarop het CVZ beoordeelt of een interventie voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk, verwijst het CVZ naar zijn rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. (CVZ 2007/254).

### 3. Standpunt immunotherapie bij hoogrisico neuroblastoom

**Zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden** Behandeling van hoogrisico neuroblastoom door middel van immunotherapie valt onder de zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden.

**Onderzoek stand wetenschap en praktijk** Om te bepalen of de behandeling behoort tot de basisverzekering resteert de vraag of de behandeling ook voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het CVZ heeft literatuuronderzoek gedaan. De achtergrondrapportage is als bijlage bij dit standpunt gevoegd. Hieronder treft u een samenvatting aan.

**Vraagstelling** **3.a. Beoordeling stand wetenschap en praktijk**  
De vraagstelling van het literatuuronderzoek luidde: voldoet immunotherapie bij verzekerden met hoogrisico neuroblastoom aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?  
Ofwel, levert bij hoog-risico neuroblastoom de toevoeging van anti-GD2 in combinatie met IL2 en GM-CSF, aan de standaard-consolidatiebehandeling winst op qua prognose?

**Databases & websites** De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode tot aan januari 2012. Lopende studies werden geïdentificeerd via ClinicalTrial.gov (U.S. National Institutes of Health), maart 2012.

**Relevante uitkomstmaten** Event-free survival (EFS), overall survival (OS), toxiciteit. Toelichting: een "event" is een aan de ziekte gerelateerde complicatie of vergergering/recidief. Bij een recidief is de prognose op overleven op termijn ongunstig.

**Bespreking resultaten literatuursearch** Er was één publicatie die verslag doet van de resultaten van de viervoudige consolidatie-therapie en die aan de inclusievoorwaarden voldeed (Yu 2010, ref 6). De search leverde ook de fase II-III studies naar ch14.18 op van Simon et al (ref9, 10, 11), die in de inleiding kort besproken zijn. Deze betroffen niet de viervoudige consolidatietherapie. Een lopende fase III studie in Europa (o.m. België) naar een meervoudige consolidatietherapie met ch14.18 werd geïdentificeerd: NCT00030719 (SIOPEN). Er is één publicatie over de viervoudige immuuntherapeutische behandeling. Deze is onderdeel van het Amerikaanse onderzoek ANBL0032 (COG). Daarom staat of valt de beoordeling met het oordeel over dit verslag (Yu 2010, ref 6).

Het voorhanden bewijsmateriaal is nog beperkt, en met onzekerheden omgeven. Het middel waarvan geclaimd wordt dat het de basis van de aanvullende consolidatietherapie vormt (ch14.18), is alleen verkrijgbaar voor patiënten die in een trial

zijn toegelaten. Eén van de middelen in de combinatie, de GM-CSF, is in Europa niet verkrijgbaar.

Gegevens van andere onderzoeken en langere termijn resultaten worden nog verwacht.

Voor de patiënten in complete remissie (CR-groep) zijn er aanwijzingen dat de viervoudige consolidatietherapie de prognose kan verbeteren. Daar staat tegenover dat het gaat ten koste van een hoge toxiciteit, ook voor de patiënten die niet van de behandeling profiteren. Deze ene studie is onvoldoende om de behandeling als standaard te aanvaarden zonder nadere bevestiging door verder onderzoek. Er zijn onvoldoende gronden om in dit geval af te wijken van het EBM-uitgangspunt om minstens de resultaten van een enkele studie te laten bevestigen door verder onderzoek.

Voor de patiëntengroep met zeer goede partiële respons (VGPR-groep) is in het geheel geen vergelijkend onderzoek naar de viervoudige consolidatietherapie voorhanden.

### ***3.b. Conclusie stand wetenschap en praktijk***

#### ***Immunotherapie bij hoogrisico neuroblastoom***

Voor verzekerden met hoogrisico neuroblastoom is immunotherapie ch14.18 + GM-CSF + IL2 naar het oordeel van het CVZ géén zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor deze groep verzekerden behoort deze immunotherapie niet tot het te verzekeren basispakket.

## 4. Consequenties

Zorgverzekeraars kunnen de behandeling van hoogrisico neuroblastoom (stadium 4 boven 1 jaar) met de immunotherapie ch 14.18 + GM-CSF + IL2 niet vergoeden ten laste van de Zorgverzekeringswet.

In de kinderoncologie is wereldwijd en voortdurend onderzoek gaande naar optimalisering van behandelprotocollen. Voor zover deze protocollen nog niet voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk, financieren academische ziekenhuizen die zorg vaak uit de zogenaamde "academische component". De academische ziekenhuizen zijn vrij om de gelden uit de academische component aan te wenden voor hun patiënten, die in het kader van evaluatie van deze behandelprotocollen naar het buitenland verwezen worden.

## **5. Vaststelling standpunt**

Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het CVZ dat de behandeling van hoogrisico neuroblastoom (stadium 4 boven 1 jaar) met de immunotherapie ch 14.18 + GM-CSF+IL2 géén zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Dit standpunt is vastgesteld op 20 april 2012.

### **College voor zorgverzekeringen**

*Voorzitter Raad van Bestuur*

Arnold Moerkamp

**Bijlage bij 2012054404**

**Rapport**

**Achtergrondrapportage beoordeling stand  
van de wetenschap en praktijk van een  
immunotherapie ch14.18 + GM-CSF + IL2 bij  
hoogrisico neuroblastoom**

**ICD-10 code:** C74.9 neuroblastoma - unspecified site.

<b><i>Uitgave</i></b>	College voor Zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b><i>Datum</i></b>	20 april 2012
<b><i>Zaaknummer</i></b>	2011112448
<b><i>Volgnummer</i></b>	2012006022
<b><i>Afdeling</i></b>	ZORG-ZA
<b><i>Auteurs</i></b>	drs. A. Veerman, arts; drs. H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G; dr. M.W. van der Linden, arts; mevr. Dr. H. Schelleman.
<b><i>Doorkiesnummer</i></b>	Tel. (020) 797 88 64

## Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	
1. Inleiding .....	1
1.a. Achtergrond hoog-risico-neuroblastoom.....	1
1.b. Vraagstelling literatuuronderzoek .....	4
2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies .....	5
3. Resultaten .....	6
3.a. Resultaten literatuursearch .....	6
3.b. Kenmerken van de geselecteerde studie.....	6
4. Meer en hogere evidence haalbaar? .....	7
5. Bespreking .....	9
6. Inhoudelijke consultatie.....	12
7. Standpunt stand van wetenschap & praktijk van immunotherapie ch14.18+GM- CSF+IL2 bij hoogrisiconeuroblastoom.....	13
8. Lijst van afkortingen, termen .....	14
9. Literatuurlijst .....	15
10. Bijlage: ongoing trials high risk neuroblastomas and immunotherapy. ....	16

## Samenvatting

Dit rapport behandelt de vraag of er voldoende bewijzen zijn voor de werkzaamheid van immunotherapie in de vorm van ch14.18+GM-CSF+IL2 als aanvulling op de bestaande behandeling van het hoogrisico neuroblastoom.

Hoogrisico neuroblastoompatiënten die na een intensieve inductietherapie de fase van beenmergtransplantatie bereikt hebben met een complete remissie (CR) of zeer goede partiële respons (VGPR) komen in aanmerking voor een consolidatietherapie met isotretinoïne en radiotherapie ter behandeling van de al of niet occulte resttumor. Daarmee is nog steeds de 10-jaarsoverleving beperkt tot 25%. Al langere tijd wordt geprobeerd om de prognose te verbeteren door toevoeging van immunotherapie aan de gangbare consolidatietherapie.

Eén van de middelen waarnaar uitvoerig onderzoek gedaan is en gedaan wordt, is het monoclonale antilichaam ch14.18. In 2010 zijn voor het eerst significante resultaten gepubliceerd van een deels vergelijkend onderzoek. Het ging om de effecten van toevoeging van drie immunomodulerende middelen, namelijk ch14.18, IL2 en GM-CSF. Eerder onderzoek met toepassing van ch14.18 had geen meerwaarde kunnen aantonen.

De vergelijkende gegevens die over deze combinatietherapie gepubliceerd zijn, zijn nog omgeven met een aantal beperkingen en onzekerheden. Zo kennen de methodologische opzet en uitwerking beperkingen. Bovendien gelden de vergelijkende gegevens slechts voor de allerbeste subgroep van de patiënten die voor consolidatietherapie in aanmerking komen, namelijk de groep in complete remissie (CR). Voorts betreft het vergelijkende onderzoek de toevoeging van drie middelen aan de standaardtherapie; het is onzeker, wat de rol van elk afzonderlijk middel is.

De grote toxiciteit van de combinatietherapie is tevens een punt van overweging.

Een gegeven is voorts, dat enkele van de middelen beperkt (ch14.18 alleen t.b.v. trials) of niet (GM-CSF niet in Europa) ter beschikking zijn.

De enige beschikbare vergelijkende studie over de toepassing bij hoogrisico neuroblastoompatiënten in complete remissie (CR) is onvoldoende om te oordelen dat deze behandeling met ch14.18, IL2 en GM-CSF (naast isotretinoïne) voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Het gaat dus nog om experimentele zorg.



# 1. Inleiding

## *Aanleiding*

Hoogrisico neuroblastomen hebben meestal een fataal beloop. De Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) is van mening dat een behandelmodus met toepassing van het specifieke tumorantilichaam ch14.18 in combinatie met GM-CFS en IL-2 die in de Verenigde Staten aangeboden wordt, onderdeel moet zijn van de standaardtherapie. Deze behandeling kan mogelijk de overlevingskansen van een categorie ernstige neuroblastoompatiënten verbeteren. De zorgverzekeraars staan nu voor de vraag, of deze behandeling binnen de aanspraken van de Zorgverzekeringswet (Zvw) valt. Bepalend daarvoor is, of de behandeling voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

## **1.a. Achtergrond hoog-risico-neuroblastoom**

### *(Patho)fysiologie*

Neuroblastomen zijn tumoren die ontstaan uit embryonale voorlopercellen van het sympathisch zenuwstelsel. Daardoor kan de tumor overal optreden waar zich sympathisch (zenuw)weefsel bevindt: de sympathische grensstreng en paraganglia, gelegen langs de wervelkolom in hals, borstkas en buik en in de bijnieren. In de hersenen komt het niet voor. De meest kwaadaardige vormen kunnen uitzaaien naar lymfklieren, beenmerg, bot, lever en huid. De mate van kwaadaardigheid hangt af van het aanwezig zijn van combinaties van genetische afwijkingen in de tumorcellen, zoals aneuploidie, deleties van het 1p chromosoom en vooral van verhoogde activiteit (amplificatie) van het oncogen MYCN (Van Noesel 2004, ref 1). Het is onzeker in hoeverre de tumorgenetische afwijkingen in de loop van de tijd verergeren, of dat vanaf het begin er verschillende typen neuroblastoom zijn.

### *Indeling in typen/stadia*

Neuroblastomen komen in verschillende vormen voor. Deze onderscheiden zich door hun presentatie, leeftijd bij optreden, beloop, en genetische kenmerken van de tumorcellen. Het international neuroblastoma staging system (INSS) kent stadia 1 t/m 4S, afhankelijk van de mate van reseceerbaarheid, aard en uitgebreidheid van de metastasering en de leeftijd. (Brodeur 1993, ref 2).

### *Risicostatificatie*

Ten behoeve van de verschillende behandelingsprotocollen en richtlijnen is er onderscheid tussen laag risico, matig risico en hoogrisico neuroblastomen, al naar gelang van de prognose. Deze indeling berust op combinaties van de INSS-stadia en tumorgenetische afwijkingen.

<b><i>Nadere beperking doelgroep</i></b>	De categorie patiënten waar het in dit rapport om gaat, is de hoogrisico groep. Dit zijn de patiënten met stadium 4S ( dat is stadium 4 boven de leeftijd van 1 jaar bij presentatie), én de patiënten in alle andere stadia waarvan de tumor een verhoogde activiteit (amplificatie) van het oncogen MYCN vertoont.
<b><i>Incidentie/ Prevalentie</i></b>	Het neuroblastoom is beneden de leeftijd van 5 jaar de meest voorkomende solide tumor. Deze vorm van kanker is verantwoordelijk voor 12% van de kankergerelateerde overlijdensgevallen bij kinderen jonger dan 15 jaar. De jaarlijkse totale incidentie van neuroblastomen is 10/1.000.000 kinderen <15 jaar. In Nederland betekent dat ongeveer 20-30 nieuwe patiënten per jaar, waarvan 50 à 60 % zich presenteert als hoogrisico neuroblastoom met metastasen op afstand (SKION, ref 3). Van die hoogrisicogroep komt een deel in principe in aanmerking voor de nieuwe immunotherapie, namelijk diegenen die de oncologische inductietherapie tot en met de autologe beenmergtransplantatie (ABMT) succesvol hebben doorstaan en bij wie geen of slechts geringe resttumor aantoonbaar is: de patiënten in “complete remission” of “very good partial remission” (CR/VGPR-patiënten).
<b><i>Beloop</i></b>	Het hoogrisico neuroblastoom, de ernstige, op afstand uitzaaiende vorm, leidt onbehandeld tot de dood binnen een aantal jaren. Na het invoeren van de consolidatietherapie met isotretinoïne werd na 3 jaar nog een event free survival (EFS) van slechter dan 30% geregistreerd (Matthay 1999, ref 4). Met de thans toegepaste standaardbehandelingen (oncologische combinatie-therapieën, zie in de volgende alinea) is er een 2-jaarsoverleving van ongeveer 75%, 5-jaars overleving van 30% en 10-jaars overleving van 25%. (informatie SKION, ref 3).
<b><i>Standaard behandeling: enkelvoudige consolidatietherapie</i></b>	De behandeling van hoogrisico neuroblastomen bestaat uit (partiële) resectie, en (althans in Nederland) eventueel radioactief I-MIBG, een radiofarmacon. Daarna een (myelo-ablatieve) oncolytische therapie met een combinatie van chemotherapeutica en autologe beenmergtransplantatie. Bij goed doorstaan van deze inductietherapie, en als de progressie gestopt is, volgt een consolidatie-therapie ter behandeling van (al of niet occulte) resttumor met Isotretinoïne. In het begin van de consolidatietherapie wordt tevens external beam radiotherapie (EBRT) toegepast op het resectiebed of op bekende rest-haarden. De standaardbehandeling is dus een medicamenteus enkelvoudige consolidatietherapie, met eventuele radiotherapie (EBRT) (ref 5).

<b><i>Nieuwe interventie: viervoudige consolidatietherapie</i></b>	In het Amerikaanse (COG) onderzoek wordt aan de standaard-consolidatietherapie toegevoegd een behandeling met een immunotherapeutische regiem, met het tegen het tumorantigeen GD2 gerichte monoclonale antilichaam (monoclonal antibody, "mab") ch14.18, gecombineerd met kuren van de cytokinen IL2 en GM-CSF. De nieuwe behandeling die hier ter beoordeling staat is dus een viervoudige consolidatietherapie (ref 6,7).
<b><i>Rationale van de nieuwe interventie</i></b>	Het GD2-antigeen is een tumorantigeen dat vooral voorkomt op neuroblastoom-cellen, op de meeste melanomen en in wisselende mate op een aantal andere kankertypen. Eerder onderzoek heeft voor anti-GD2 therapieën (waaronder ch14.18) bij neuroblastomen nog geen duidelijk voordeel opgeleverd. In theorie kunnen de cytokinen IL2 en GM-CSF een extra bijdrage leveren aan de antitumor activiteit.
<b><i>Stand van zaken tot 2010</i></b>	In 2010 is een uitvoerig overzicht verschenen (Oliva 2010, ref 8) over de stand van zaken, op instigatie van de Spaanse gezondheids/HTA autoriteiten. Het is een overzicht van alle typen anti-GD2 behandelingen bij hoogrisico neuroblastomen, en van alle trials, lopend of afgerond. Passend bewijs voor de werkzaamheid van anti-GD2 behandelingen was volgens dat rapport nog niet gevonden. De resultaten van de COG-studie naar de viervoudige therapie (later gepubliceerd als Yu 2010, ref 6) zijn al in die bespreking opgenomen. De studies naar ch14.18 van Simon et al (Simon 2004, 2005, ref 9,10) waren eveneens daarin meegenomen. Deze studies waren gericht op onderzoek naar de werkzaamheid en naar de klinische relevantie, fase II á III-studies dus. Deze lieten nog geen significante resultaten zien. In de sindsdien verschenen late evaluatie van de cohorten uit Simon 2004, met een follow-up van 11 jaar, werd uiteindelijk een mogelijk voordeel gezien van ch14.18 t.o.v. "geen consolidatietherapie" en t.o.v. onderhouds-chemotherapie (Simon 2011, ref 11). Voor de vraagstelling in dit rapport zijn de artikelen minder relevant omdat niet vergeleken werd met de huidige standaard-consolidatietherapie.
<b><i>Registratie geneesmiddel</i></b>	Het anti-GD2 antilichaam 'ch14.18' is niet geregistreerd. De EMA en de FDA hebben er wel de weesgeneesmiddelstatus aan toegekend voor de behandeling van neuroblastoom (21 juni 2011, EU/3/11/879). De EMA en de FDA hebben dus niet naar de "benefit-risk" balans van het middel gekeken.
<b><i>Verkrijgbaarheid</i></b>	Voor zover ch14.18 verkrijgbaar is, is dat alleen in het kader van trials. In Europa is dat de multicenter trial van SIOPEN, in de USA die van COG. Het wordt in trials toegepast al of niet in combinatie met interleukine-2 (IL-2) en/of Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor (GM-CSF). GM-CSF is in Europa niet verkrijgbaar (ref 12).

### **1.b. Vraagstelling literatuuronderzoek**

<b>Vraagstelling</b>	Levert bij hoog-risico neuroblastoom de toevoeging van anti-GD2 in combinatie met IL2 en GM-CSF, aan de standaard-consolidatiebehandeling winst op qua prognose?
<b>Patiëntenpopulatie</b>	Hoogrisico neuroblastoompatiënten die de inductietherapie tot en met de autologe beenmergtransplantatie (ABMT) succesvol hebben afgerond.
<b>Interventie</b>	De gebruikelijke consolidatie-behandeling met isotretinoïne waaraan immunotherapie is toegevoegd, in de vorm van ch14.18 (een anti-GD2 antilichaam), in combinatie met andere immuunmodulerende middelen, zoals IL2 en GM-CSF.
<b>Vergelijking</b>	De gebruikelijke consolidatie-behandeling met isotretinoïne.
<b>Relevante uitkomstmaten</b>	Event-free survival (EFS), overall survival (OS), toxiciteit. Toelichting: een "event" is een aan de ziekte gerelateerde complicatie of verergering/recidief. Bij een recidief is de prognose op overleven op termijn ongunstig.
<b>Relevante follow-up duur</b>	Voor OS kan pas na 10 jaar een goed uitspraak gedaan worden. Omdat een "event" een overlijden op termijn goed voorspelt, levert een follow-up van EFS van 2 jaar relevante gegevens op voor de effectiviteit, voor de kans op overleving.
<b>Vereiste method. studiekenmerken</b>	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek.
<b>Toelichting</b>	<p>Er zijn bekende patiënt- en ziektekenmerken die de prognose en waarschijnlijk de mate van succes van de nieuwe therapie beïnvloeden, zoals de aantoonbaarheid van resttumor bij de start van de consolidatie therapie. Tevens zijn er waarschijnlijk onbekende prognostische factoren, zoals deels onbekende tumorgenetische kenmerken. Optimale randomisatie is daarom noodzakelijk. Dit vereist toedeling aan de verschillende onderzoekarmen op een echte "random"-basis, volgens de methodologisch daaraan te stellen eisen zoals allocation concealment.</p> <p>Blinding van patiënten, behandelaren en uitkomst-beoordelaars is wel gewenst maar niet haalbaar. Het betreft een intensieve behandeling die aan de standaardtherapie wordt toegevoegd. Het ontbreken van blinding levert een belangrijke risk-of-bias op: mogelijk invloed op de rapportage van events en invloed op de algemeen ondersteunende behandeling en intensiteit van behandeling van complicaties.</p>

## 2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

<b>Zoektermen</b>	Het CVZ heeft in januari 2012 een literatuursearch verricht met het zoekalgorithme (3F8[TIAB] OR 14G2a[TIAB] OR ("ch14.18 monoclonal antibody"[Supplementary Concept] OR "ch14.18 monoclonal antibody"[TIAB] OR "ch14 18"[TIAB]) OR anti-GD2[TIAB] OR "ch 14.18"[TIAB] OR 14G2a[TIAB] OR (antiganglioside[TIAB] AND GD2[TIAB]) OR "GD2 antibody"[TIAB] OR "monoclonal antibody"[tiab] AND ("neuroblastoma"[MeSH Terms] OR "neuroblastoma"[TIAB])).
<b>Databases &amp; websites</b>	De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode tot aan januari 2012. Lopende studies werden geïdentificeerd via ClinicalTrial.gov (U.S. National Institutes of Health), maart 2012.
<b>Selectiecriteria</b>	<p>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.</p> <p>De volgende inclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Fase III onderzoek</li><li>- Vergelijkend onderzoek</li></ul>

### 3. Resultaten

#### 3.a. Resultaten literatuursearch

Er was één publicatie die verslag doet van de resultaten van de viervoudige consolidatie-therapie en die aan de inclusievoorwaarden voldeed (Yu 2010, ref 6).

De search leverde ook de fase II-III studies naar ch14.18 op van Simon et al (ref 9, 10, 11), die in de inleiding kort besproken zijn. Deze betroffen niet de viervoudige consolidatietherapie. Ook werd niet vergeleken met de huidige standaard-therapie met isotretinoïne.

Een lopende fase III studie in Europa (o.m. België) naar een meervoudige (maar niet viervoudige) consolidatietherapie met ch14.18 werd geïdentificeerd: NCT00030719 (SIOPEN).

**Één studie als basis** Er is één publicatie over de viervoudige immunotherapeutische behandeling. Deze is onderdeel van het Amerikaanse onderzoek ANBL0032 (COG). De beantwoording van de adviesvraag hangt dus de grotendeels af van de beoordeling van dit verslag (Yu 2010, ref 6).

#### 3.b. Kenmerken van de geselecteerde studie.

Eerste auteur, jaar	Yu 2010. (Tussentijds verslag van COG trial ANBL0932). (ref 6.)
Type onderzoek, follow-up duur	Open label fase III gerandomiseerd onderzoek. 2 jaar follow-up.
<b>P:</b> Patiënten (indicatie, aantallen)	Hoogrisico neuroblastoompatiënten die de behandeling tot en met de myeloablatieve therapie doorstaan hebben en in complete remissie zijn. 113 patiënten in de experimentele arm, 113 patiënten in de standaardbehandeling-arm. Analyse van 2 jaar follow-up.
<b>I:</b> (nieuwe) interventie	Viervoudige consolidatie-therapie: standaard consolidatietherapie waaraan toegevoegd ch14.18 met een IL2 en GM-CSF regiem.
<b>C:</b> vergelijkende behandeling	De standaard enkelvoudige consolidatie-therapie met isotretinoïne.
<b>O:</b> uitkomst(maten)	Event free survival (EFS): 66±5% versus 46±5%, p=0,01 Overall survival (OS): 86±4% versus 75±5%, p=0,02 Toxiciteit: capillary leak syndrome 23% vs 10%. (1 overlijden tgv IL2 in de behandelgroep) Ernstige pijn 52% vs niet vermeld, ernstige overgevoeligheidsreactie 25% vs 0%.
Risk of Bias: (betreft de interne validiteit van de studie)	Matig: - Geen blinding. - Geen beschrijving van de randomisatiemethode - Gestopt zodra significante resultaten gehaald waren
Level of evidence EBRO:	B: wel vergelijkend en gerandomiseerd, geen blinding.

## 4. Meer en hogere evidence haalbaar?

**Belang van goede trials.** Bij de afwegingen over de bewijskracht van de studie spelen de zeldzaamheid en ernst van de aandoening een rol. Het hoogrisico neuroblastoom is een zeldzame aandoening. Behandeling met het geregistreerde middel isotretinoïne (zonder anti-GD2/IL-2/GM-CSF) biedt een nog zeer onbevredigende uitkomst, en daarom is het vinden van betere alternatieven van groot belang, te meer daar deze veelal fatale ziekte op kinderleeftijd optreedt, en curatie in principe tot de mogelijkheden behoort. Het vinden van evidence voor betere behandelingen kan alleen met behulp van goed opgezette trials.

In de kinderoncologie is wereldwijd en voortdurend onderzoek gaande naar optimalisering van behandelprotocollen.

**Nooit allerhoogste evidence-niveau** Helaas spelen er een aantal beperkende factoren, waardoor evidence van het allerhoogste niveau niet haalbaar is. Het gaat dan om de onmogelijkheid van blinding, de relatief beperkte aantallen en weerstanden tegen randomisatie. Desondanks is adequaat onderzoek wel mogelijk.

**Blinding onhaalbaar** Blinding, en dus A1 en A2 bewijsniveau, is onhaalbaar wegens de aard en intensiteit van de behandeling. Daarom zal altijd op basis van B-materiaal een beslissing genomen moeten worden. Als er maar voldoende niet-geblindeerd vergelijkend onderzoek is met adequate follow-up, dan kunnen uiteindelijk robuuste conclusies getrokken worden.

**Beperkte aantallen** In Nederland gaat het om ongeveer tien patiënten per jaar. Zo'n lage incidentie vergt internationale samenwerking om voldoende patiënten te includeren. Een gerandomiseerde trial zoals besproken in dit rapport (n=226) is in dat licht als omvangrijk te bestempelen. Omdat onderzoek bij dit type ernstige aandoeningen doorgaans wereldomspannend op multi-center basis wordt gedaan, zijn verdere grote onderzoeken haalbaar.

**Weerstand tegen randomisatie** Het betreft een zeer ernstige ziekte, met hoge mortaliteit ook bij de best mogelijke behandeling. Als in een trial er eenmaal aanwijzingen zijn voor een positief effect, dan zal randomisatie voor een tweede trial door patiënten en door behandelaars minder gemakkelijk geaccepteerd worden. Dit is inmiddels gebleken. De genoemde omvangrijke studie heeft de verdere randomisatie gestaakt bij n=226 (van de oorspronkelijk voorziene n=386). Toen waren namelijk de resultaten bereikt voor de vooraf opgestelde stopregel m.b.t. de EFS. Niet voortzetten van een randomisatie wegens vermeend afdoende bewijs voor de gunstige werking impliceert dat de onderzoekers op voorhand een tweede

gerandomiseerde studie niet meer te verantwoorden vinden.

Toch vinden verdere gerandomiseerde studies naar andere combinaties als aanvulling op de consolidatietherapie plaats, zoals de SIOPEX-studie (ref 13), weliswaar met de belangrijke kanttekening dat in de onderzoeksarmen zonder ch14.18 het includeren van patiënten gestaakt is na bekend worden van de COG-resultaten.

***Conclusie: verdere evidence te verwachten.***

Gezien de lopende studies en de te verwachten langere-termijngegevens van de onderzoeken die de inclusie voltooid of gestaakt hebben, is er meer en robuustere evidence te verwachten over de rol van ch14.18, IL2 en GM-CSF bij de consolidatietherapie van hoogrisico neuroblastomen. Deze verder te verwachten gegevens zijn essentieel voor het verkrijgen van betrouwbare gegevens over de effectiviteit en de risk/benefit verhouding. Dit is van belang omdat het om een behandeling met ernstige bijwerkingen gaat, ook bij de patiënten die uiteindelijk niet van de therapie profiteren.



## 5. Bespreking

### *De COG-studie*

De besproken studie is een tussentijds verslag van het COG-ANBL0032 onderzoek. Het betreft een open-label gerandomiseerd fase III onderzoek bij 226 patiënten (leeftijd <31 jaar) met hoogrisico neuroblastoom in volledige remissie (CR) na inductiechemotherapie, autologe stamceltransplantatie en radiotherapie. Patiënten die “biopsy proven residual disease” hadden, waren uitgesloten van randomisatie. Het is een evaluatie van de gegevens over een mediane follow-up van 2 jaar. Deze gegevens waren aanleiding om verdere inclusie in de randomisatiegroepen te stoppen.

De patiënten bij wie er “biopsy proven residual disease” was, ook wel genoemd zeer goede partiële respons (VGPR) werden wel toegelaten tot de trial, maar niet voor de gerandomiseerde groepen, waarop de analyse van de resultaten berust. Deze VGPR-patiënten kregen allen de experimentele, viervoudige therapie aangeboden.

### *Resultaten*

Alle patiënten kregen de standaardconsolidatietherapie. Deze standaardtherapie bestaat uit isotretinoïne i.v. in een schema van zes maal 14 dagen. CR-patiënten werden gerandomiseerd hetzij naar ch14.18 in combinatie met IL-2 en GM-CSF toegevoegd aan isotretinoïne hetzij alleen isotretinoïne. De primaire uitkomstmaat was event-free survival (EFS), secundaire uitkomstmaat overall survival (OS). Er gold een stopregel uitgaande van het bereiken van een vooraf gedefinieerd verschil in EFS. Alle gerandomiseerde patiënten werden uiteindelijk geanalyseerd. De verdeling van prognostisch relevante karakteristieken bij randomisatie was vergelijkbaar tussen de groepen.

De 2-jaars EFS was significant hoger bij deze ‘immunotherapie’groep dan de controlegroep (schatting  $\pm$ standaardfout  $66\pm 5\%$  versus  $46\pm 5\%$ ,  $p=0,01$ ; verschil 20%). Ook de 2-jaars OS, gebaseerd op een vooraf gedefinieerde interimanalyse, was significant hoger bij de ‘immunotherapie’groep dan de controlegroep ( $86\pm 4\%$  versus  $75\pm 5\%$ ,  $p=0,02$ ). Binnen de subgroep patiënten van 1 tot 4 jaar (de grootste groep met ‘high-risk neuroblastoom’) was de 2-jaars EFS  $63\pm 6\%$  versus  $42\pm 6\%$ ,  $p=0,02$ .

### *Bijwerkingen en complicaties*

Tegenover deze gunstige uitkomsten stonden aanzienlijke bijwerkingen. Deze leken qua aard neer te komen op een versterking van de bijwerkingen die bekend zijn van met name IL-2. Ernstige pijn (graad 3 of 4) kwam veel voor bij immunotherapie (52%) en in een niet gerapporteerde frequentie in de controlegroep. Het ‘capillary leak syndrome’, een kenmerkende en potentieel dodelijke bijwerking van behandeling met IL-2, kwam voor bij 23% patiënten in de immunotherapie groep versus 10% in de controlegroep. Ernstige (graad 3 of 4) overgevoeligheidsreacties kwamen voor bij 25% van de patiënten in de immunotherapie groep en met name in de behandelcycli waarin ook IL-2 werd gegeven. Een patiënt overleed door IL2 overdosering. Bijwerkingen waren verder voorbijgaand na het staken van de therapie.

<b><i>Intention to treat</i></b>	Voor de analyse gold het intention-to-treat principe. In de behandel- resp. controlegroep kregen 6 resp. 7 in het geheel niet de behandeling waaraan ze toegewezen waren. 78 van de 113 in de experimentele arm en 83 van de 113 in de controle-arm ondergingen de complete toegewezen behandeling. Wegens toxische effecten trokken zich 17 uit de experimentele arm en 4 patiënten uit de controle-arm zich terug uit de trial.
<b><i>Beperking reikwijdte</i></b>	Voor de hoogrisico groep in deze studie die niet in CR is, de VGPR groep dus, is er geen vergelijkend bewijsmateriaal dat de viervoudige consolidatietherapie winst oplevert. De analyse van de gegevens wordt voortgezet tot 10 jaar na inclusie of totdat de patiënt eerder overlijdt of niet meer beschikbaar is voor verdere gegevensverzameling. Resultaten voor de VGPR-groep zullen ontleend moeten worden aan toekomstige analyse van de betreffende cohorten en andere vergelijkende studies.
<b><i>Validiteit voor de praktijk.</i></b>	De externe validiteit (extrapolerbaarheid) van de resultaten is beperkt wegens: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Matige risk of bias.</li> <li>- Overschatting van het effect door stoppen van de studie volgens stopregel lopende het onderzoek.</li> <li>- De resultaten gelden alleen voor de groep die in complete remissie (CR) is en gelden niet voor de VGPR groep.</li> <li>- Drie nieuwe middelen toegevoegd, dus er blijft onzekerheid of de resultaten moeten worden toegeschreven aan de combinatie of aan één van de afzonderlijk middelen.</li> <li>- Pas het eerste onderzoek dat significante resultaten van een ch14.18 regiem laat zien na eerder negatief resultaat.</li> <li>- Selectiebias (niet alle patiënten die in aanmerking komen zullen werkelijk deelgenomen hebben). De hoge drempel voor het onderzoek (praktisch, financieel, verdere gezondheid) kan de externe validiteit aantasten.</li> <li>- Slechts dit ene artikel als basis.</li> <li>- Lange termijn effecten nog onzeker.</li> </ul>
<b><i>Verdere uitleg van de weging van de externe validiteit</i></b>	<p>Het onderzoek is goed van opzet, maar er is een onvermijdelijke risk of bias doordat blinding van behandelars en patiënten niet mogelijk is.</p> <p>Uitkomstmaten en scores van de uitkomstmaten kunnen dus in meer of mindere mate aan bias onderhevig zijn. Overlijden is uiteraard objectief vast te stellen, maar behandeling van de patiënt kan beïnvloed worden door kennis van de behandelarm.</p> <p>Het voortijdig stoppen is volgens de regels gedaan, de gevonden significantie heeft dus echte betekenis. Die betekenis geldt voor de EFS, waarop de stopregel gebaseerd is, niet voor de belangrijkste uitkomstmaat OS, hoewel er wel een zekere relatie tussen beide aangenomen mag worden. Ook nu de stopregel accuraat is toegepast laat dat onverlet dat er bij tussentijds stoppen wegens behaalde</p>

resultaten altijd een overschatting van het gemeten effect bestaat. (Montori 2005, ref 14). Het kan aanleiding zijn tot voorbarige conclusies over de klinische betekenis (Pocock 2005, ref 15).

Niet elke patiënt die aan de toelatingscriteria voldeed, kon deelnemen door de soms hoge financiële en praktische drempels Dit maakt de resultaten minder goed generaliseerbaar.

De rol van de verschillende toegepaste middelen in het behandelresultaat behoeft nog verdere opheldering.

### ***Conclusie***

De resultaten gepresenteerd in dit artikel heeft het CVZ gewogen in de context van verdere gegevens. In hoofdstuk 4 hebben we aangegeven welke resultaten nog te verwachten zijn. Een hoofdstuk 10 is toegevoegd met een overzicht van lopende verwante studies.

De conclusie van het voorgaande is dat de besproken immunotherapie niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

### ***Acceptatie in de beroepsgroep***

In Nederland heeft de SKION op basis van deze gegevens geadviseerd de viervoudige therapie aan alle CR- en VGPR-patiënten aan te bieden. Buitenlandse onderzoekers van ch14.18 (Simon 2011, ref 11) stellen dat de resultaten van deze trial nog bevestiging behoeven van ten minste één ander onderzoek. In de praktijk heeft de publicatie van de gegevens geleid tot aanpassing van de Europese (SIOPEN) studie, waarbij in alle studie-armen nu minstens ch.14.18 aan de standaard consolidatietherapie wordt toegevoegd. Maar in deze studie blijft GM-CSF helemaal buiten beeld. Omdat in Europa GM-CSF niet verkrijgbaar is, is er geen behandelarm die gelijk is aan de behandelarm in de COG-studie, ook niet als controle-arm.

Feitelijk is dus door de Europese onderzoekers de viervoudige consolidatie-therapie niet als standaard ingevoerd.

## 6. Inhoudelijke consultatie

Een eerdere versie van dit rapport is als concept voorgelegd aan twee externe deskundigen, met de vraag de of er essentiële fouten of omissies in het gepresenteerde materiaal waren.

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) heeft als deskundige beoordelaar voorgesteld prof. dr. H. Caron, hoogleraar kinderoncologie AMC te Amsterdam (NL). Daarnaast is het concept ter beoordeling voorgelegd aan Prof. G. Laureys, hoogleraar kinderoncologie UZ te Gent (B).

De heer Caron heeft uitvoerig gereageerd. Essentiële omissies of essentiële fouten in het materiaal meldt hij niet. Zijn commentaar spitst zich toe op de weging van de evidence en de interpretatie van de uitkomsten, en hij dringt aan om op die punten de tekst te herzien, en de conclusie te veranderen.

Mevrouw Laureys heeft eveneens uitvoerig gereageerd. Ook zij meldt geen essentiële omissies of essentiële fouten. Ook haar opmerkingen spitsen zich toe op de weging van de evidence. Zij is eveneens van mening dat er sprake is van voldoende evidence, althans voor de CR-patiënten.

Naar aanleiding van de opmerkingen van de genoemde deskundigen zijn de genoemde punten herbeoordeeld en is de tekst herzien. Veel opmerkingen hadden betrekking op de weging en benoeming van de risk-of-bias elementen. Op dat punt zijn wijzigingen aangebracht.

De aangebrachte wijzigingen in het concept hebben niet geleid tot een andere eindconclusie over de adviesvraag van de verzekeraar.

## 7. Standpunt stand van wetenschap & praktijk van immunotherapie ch14.18+GM-CSF+IL2 bij hoogrisiconeuroblastoom

**Conclusie** In dit rapport wordt onderscheid gemaakt tussen de “complete remission”(CR)- en “very good partial response”(VGPR)-patiënten.

Voor de CR-groep zijn er aanwijzingen dat de viervoudige consolidatietherapie de prognose kan verbeteren. Daar staat tegenover dat de behandeling een hoge toxiciteit met zich meebrengt, ook voor de patiënten die niet van de behandeling profiteren. Meer inzicht in de bijdrage van de verschillende middelen aan de effecten is daarom van belang.

Voor de VGPR-groep is in het geheel geen vergelijkend onderzoek naar de viervoudige consolidatietherapie voorhanden.

Er is één vergelijkende studie beschikbaar. Het bewijsmateriaal, is nog beperkt, en met onzekerheden omgeven. Het middel waarvan geclaimd wordt dat het de basis van de aanvullende consolidatietherapie vormt (ch14.18), is alleen verkrijgbaar voor patiënten die in een trial zijn toegelaten. Eén van de middelen in de combinatie, de GM-CSF, is in Europa niet verkrijgbaar.

Gegevens van andere onderzoeken en langere termijn resultaten voor zowel de CR- als de VGPR-groep worden nog verwacht.

Er zijn onvoldoende gronden om in dit geval af te wijken van het uitgangspunt van evidence based medicine (EBM) om de resultaten van een enkele studie minstens te laten bevestigen door verder onderzoek. De algemeen gangbare EBM-principes zijn verder uitgewerkt in het CVZ-rapport *Beoordeling stand van wetenschap en praktijk*. (CVZ 2007/54) en vormen de basis voor de werkwijze van het CVZ.

**Niet conform W&P** Dit leidt tot het standpunt dat de immunotherapie ch14.18 + GM-CSF + IL2 bij hoog-risico neuroblastoom nog experimenteel is, en dus niet conform de stand van wetenschap en praktijk.

## 8. Lijst van afkortingen, termen

ABMT	Autologe beenmergtransplantatie
GD2	Antigeen dat specifiek voorkomt op sommige typen tumorcellen, in het bijzonder op die afkomstig van zenuwcellen en melanomen
ASCR	Autologous stem cell rescue, ABMT
ch14.18	Chimeer (van mensen/muizen) monoclaal antilichaam tegen GD2
COG	Childhood oncology group, USA pediatrisch oncologisch samenwerkingsverband
CR	Complete remission, geen ziekteresten aantoonbaar
Cytokines	Eiwitten die een rol spelen bij immuunprocessen
DCOG	Dutch childhood oncology Group, SKION
EBM	Evidence based medicine
EBRT	External beam radiotherapy
EFS	Event free survival (event: relapse, progressie, overlijden)
GM-CSF	Granulocyte en macrophage colony stimulating factor, een cytokine (Sargrostim). Toepassing in de oncologie.
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Isotretinoïne	13 cis-retinoïnezuur, RoAccutane, vit A.
IL2	Interleukine 2 (aldesleukine), een cytokine met o.a. oncologische toepassing.
MYCN	myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma derived. Ook: N-Myc.
OS	Overall survival
SIOPEN	Société International d'Oncologie Pédiatrique, Europe, Neuroblastoma.
SKION	Stichting kinderoncologie Nederland
VGPR	Very good partial response, minder dan 10% residual disease, geen progressie.

## 9. Literatuurlijst

1. Van Noesel MM, Versteeg R, Pediatric neuroblastomas: genetic and epigenetic 'Danse Macabre'. *Gene* 325 (2004) 1-15.
2. Brodeur, G.M., Pritchard, J., Berthold, F., Carlsen, N.L., Castel, V., Castellberry, R.P., De Bernardi, B., Evans, A.E., Favrot, M., Hedborg, F., et al., 1993. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J. Clin. Oncol.* 11, 1466- 1477.
3. Mededeling Van Noesel, namens de SKION ziektecommissie neuroblastomen.
4. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med.* 1999;341(16):1165-73.
5. DCOG NBL 2009 protocol (SKION/DCOG, GPOH)
6. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363(14): 1324-34.
7. ANBL 0032 protocol (COG)
8. Oliva G, Paladio N. Inmunoterapia anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2010.  
Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/04.  
[http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/antigd2\\_neuroblastoma\\_pcsns\\_aatrm2010.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/antigd2_neuroblastoma_pcsns_aatrm2010.pdf)
9. Simon T, Hero B, Faldum A, Handgretinger R, Schrappe M, Niethammer D, et al. Consolidation treatment with chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 in children older than 1 year with metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3549-57.
10. Simon T, Hero B, Faldum A, et al. Infants with stage 4 neuroblastoma: the impact of the chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 consolidation therapy. *Klin Padiatr* 2005; 217(3): 147-52.
11. Simon T, Hero B, Faldum A, et al. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11, 21.
12. Mededeling G. Laureys, afd. ped. Oncologie/hematologie UZ Gent.
13. NCT00030719 protocol (SIOPEN)
14. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005;294:2203e9
15. Pocock SJ. When (not) to stop a clinical trial for benefit. *JAMA* 2005;294:2228e30.

## 10. Bijlage: ongoing trials high risk neuroblastomas and immunotherapy.

via ClinicalTrial.gov (U.S. National Institutes of Health), maart 2012.

Rank	Status	Study
1	Active, not recruiting	<p><a href="#">Bivalent Vaccine With Escalating Doses of the Immunological Adjuvant OPT-821, in Combination With Oral <math>\beta</math>-glucan for High-Risk Neuroblastoma</a></p> <p>Condition: Neuroblastoma            Intervention: Biological: adjuvant OPT-821 in a vaccine containing two antigens (GD2L and GD3L) covalently linked to KLH</p>
2	Recruiting	<p><a href="#">A Phase I Trial Of The Humanized Anti-GD2 Antibody In Children And Adolescents With Neuroblastoma Or Melanoma</a></p> <p>Conditions: Neuroblastoma; Melanoma            Intervention: Biological: Anti-G2 antibody</p>
3	Recruiting	<p><a href="#">Anti-GD2 3F8 Antibody and Allogeneic Natural Killer Cells for High-Risk Neuroblastoma</a></p> <p>Conditions: Neuroblastoma;            Bone Marrow, Sympathetic Nervous System            Intervention: Other: cyclophosphamide, vincristine, topotecan ,allogeneic NK cells &amp; 3F8</p>
4	Recruiting	<p><a href="#">Humanized 3F8 Monoclonal Antibody (Hu3F8) in Patients With High-Risk Neuroblastoma and GD2-Positive Tumors</a></p> <p>Condition: Neuroblastoma            Intervention: Biological: Humanized 3F8 Monoclonal Antibody (Hu3F8)</p>
5	Active, not recruiting	<p><a href="#">Blood T-Cells and EBV Specific CTLs Expressing GD-2 Specific Chimeric T Cell Receptors to Neuroblastoma Patients</a></p> <p>Condition: Neuroblastoma            Intervention: Biological: 14g2a.zeta chimeric receptor transduced autologous EBV specific cytotoxic T-lymphocytes (EBV-CTL) w/o lymphodepletion</p>
6	Completed	<p><a href="#">Monoclonal Antibody Therapy With Sargramostim and Interleukin-2 in Treating Children With Neuroblastoma</a></p> <p>Condition: Neuroblastoma            Interventions: Biological: aldesleukin;            Biological: monoclonal antibody Ch14.18;            Biological: sargramostim;            Drug: isotretinoin</p>
7	Not yet recruiting	<p><a href="#">Study of Ch14.18 in Young Patients With High-Risk Neuroblastoma</a></p> <p>Conditions: Neuroblastoma; Neurotoxicity; Pain;            Therapy-related Toxicity            Interventions: Biological: monoclonal antibody Ch14.18;</p>



Other: enzyme-linked immunosorbent assay;  
 Other: laboratory biomarker analysis;  
 Other: pharmacological study

- 8 Recruiting [Monoclonal Antibody 3F8 and Sargramostim in Treating Patients With Neuroblastoma](#)  
 Condition: Neuroblastoma  
 Interventions: Biological: monoclonal antibody 3F8;  
 Biological: sargramostim
- 9 Completed [Biological Therapy in Treating Patients With Neuroblastoma That Has Not Responded to Previous Treatment](#)  
 Condition: Neuroblastoma  
 Interventions: Biological: beta-glucan;  
 Biological: monoclonal antibody 3F8;  
 Biological: sargramostim;  
 Drug: isotretinoin
- 10 Unknown <sup>†</sup> [Beta-Glucan and Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Metastatic Neuroblastoma](#)  
 Condition: Neuroblastoma  
 Interventions: Biological: beta-glucan;  
 Biological: monoclonal antibody 3F8;  
 Other: immunohistochemistry staining method;  
 Other: laboratory biomarker analysis
- 11 Completed [Beta-Glucan and Monoclonal Antibody in Treating Patients With Metastatic Neuroblastoma](#)  
 Condition: Neuroblastoma  
 Interventions: Biological: beta-glucan;  
 Biological: monoclonal antibody 3F8
- 12 Completed [Monoclonal Antibody Therapy in Treating Children With Metastatic Neuroblastoma in Second Remission](#)  
 Condition: Neuroblastoma  
 Intervention: Biological: monoclonal antibody 3F8
- 13 Unknown <sup>†</sup> [Biological Therapy in Treating Children With Refractory or Recurrent Neuroblastoma or Other Tumors](#)  
 Conditions: Melanoma (Skin); Neuroblastoma;  
 Sarcoma; Unspecified Childhood  
 Solid Tumor, Protocol Specific  
 Intervention: Biological: hu14.18-  
 IL2 fusion protein
- 14 Recruiting [Study of Donor Derived, Multi-virus-specific, Cytotoxic T-Lymphocytes for Relapsed/Refractory Neuroblastoma](#)  
 Condition: Neuroblastoma  
 Intervention: Biological: Tri-  
 virus specific cytotoxic t-cells
- 15 Completed [Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer](#)

- Conditions: Brain and Central Nervous System Tumors;  
Intraocular Melanoma; Lung Cancer;  
Melanoma (Skin); Neuroblastoma;  
Retinoblastoma; Sarcoma  
Intervention: Radiation: iodine I 131 monoclonal antibody 3F8
- 16 Unknown<sup>†</sup> [Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Central Nervous System Cancer or Leptomeningeal Cancer](#)  
Conditions: Brain and Central Nervous System Tumors;  
Intraocular Melanoma; Lung Cancer;  
Melanoma (Skin); Metastatic Cancer;  
Neuroblastoma; Ovarian Cancer;  
Retinoblastoma; Sarcoma;  
Small Intestine Cancer  
Interventions: Other: immunologic technique;  
Other: pharmacological study;  
Radiation: iodine I 131 monoclonal antibody 3F8
- 17 Completed [Monoclonal Antibody A1G4 Plus BCG in Treating Patients With Cancer](#)  
Conditions: Neuroblastoma; Sarcoma  
Interventions: Biological: BCG vaccine;  
Biological: monoclonal antibody  
A1G4 anti-idiotypic vaccine
- 18 Recruiting [High-Dose 3F8/GM-CSF Immunotherapy Plus 13-Cis-Retinoic Acid for Primary Refractory Neuroblastoma in Bone Marrow](#)  
Condition: Neuroblastoma  
Intervention: Biological: 3F8/GM-CSF  
Immunotherapy Plus 13-Cis-  
Retinoic
- 19 Recruiting [High-Dose 3F8/GM-CSF Immunotherapy Plus 13-Cis-Retinoic Acid for Consolidation of Second or Greater Remission of High-Risk Neuroblastoma](#)  
Condition: Neuroblastoma  
Intervention: Biological: 3F8/GM-CSF  
Immunotherapy Plus 13-Cis-  
Retinoic Acid
- 20 Not yet recruiting [High Dose Chemotherapy and Autologous Transplant for Neuroblastoma](#)  
Condition: Neuroblastoma  
Interventions: Drug: Carboplatin;  
Biological: Autologous stem cell infusion;  
Biological: Granulocyte colony stimulating factor;  
Radiation: Radiation therapy;  
Drug: Isotretinoin (13-cis-retinoic acid);  
Drug: Melphalan; Drug: Etoposide