



Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2015_051: Dinutuksimab beta
(Qarziba) - Behandling av
høyrisiko nevroblastom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

06-05-2019

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Qarziba (dinutuksimab beta). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Qarziba i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2015_051: «Dinutuximab beta (Qarziba) - Behandling av høyrisiko nevroblastom». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av EUSA Pharma, og metodevurderingene av Qarziba utført av NICE¹ i England og SMC² i Skottland.

Bakgrunn

Qarziba er et legemiddel til behandling av nevroblastom, hos pasienter med høyrisiko nevroblastom og hos pasienter med tilbakefall (relapserende) eller refraktært (R/R) nevroblastom. Om lag 2-5 pasienter er aktuelle for behandling med Qarziba hvert år i Norge.

Effekt

I en studie med 406 barn med høyrisiko nevroblastom er det vist at 69 % som hadde fått behandling med Qarziba og isotretinoin var i live etter 3 år. I en studie med 44 barn med R/R nevroblastom er det vist at 42 % av pasientene med relapserende sykdom og 63 % av pasientene med refraktær sykdom var i live etter 3 år. Dette er bedre resultater enn det som er sett hos pasienter som er behandlet med isotretinoin uten Qarziba i tidligere studier. Det er imidlertid svært usikkert hvor stor mereeffekten av Qarziba er.

Alvorlighet og helsetap

Høyrisiko nevroblastom og R/R nevroblastom er alvorlig, og Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap (APT) er henholdsvis ca. 43 QALY og ca. 57 QALY for disse pasientgruppene.

Kostnadseffektivitet

For pasienter med høyrisiko nevroblastom, er merkostnaden for Qarziba kombinert med isotretinoin, sammenlignet med isotretinoin alene, i analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig:

- 1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), og
- 0,3 millioner NOK per vunnet leveår

For pasienter med R/R nevroblastom mangler det pålitelige data for å tallfeste mereeffekten av Qarziba, og Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket estimerer at budsjettvirkningen for sykehusenes ved å ta i bruk Qarziba i behandling av høyrisiko og R/R nevroblastom vil være om lag 11 millioner NOK per år i år fem.

Legemiddelverkets vurdering

Resultatet av kostnadseffektivitetsanalysen er svært usikker på grunn av mangelfulle data om mereeffekt og effekt på lang sikt av Qarziba. For legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan det aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenliknet med andre tiltak.

¹ NICE: The National Institute for Health and Care Excellence: <https://www.nice.org.uk/>

² SMC: Scottish Medicines Consortium: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet dinutuksimab beta (Qarziba). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av dinutuksimab beta i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2015_051: «Dinutuximab beta (Qarziba) - Behandling av høyrisiko nevroblastom». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av EUSA Pharma, og metodevurderingene av dinutuksimab beta utført av NICE³ i England og SMC⁴ i Skottland.

Pasientgrunnlag i Norge

Dinutuksimab beta er et legemiddel til behandling av nevroblastom, hos pasienter med høyrisiko nevroblastom og hos pasienter med tilbakefall (relapserende) eller refraktært (R/R) nevroblastom. Om lag 2-5 pasienter er aktuelle for behandling med dinutuksimab beta hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Høyrisiko nevroblastom og R/R nevroblastom er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med høyrisiko nevroblastom og R/R nevroblastom behandlet med isotretinoin har et absolutt prognosetap (APT) på hhv. ca. 43 QALY og 57 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling av nevroblastom er beskrevet i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn» fra Helsedirektoratet (1). I Norge behandles barn med nevroblastom etter SIOPEN-protokoller (www.siopen.org). Behandling av høyrisiko nevroblastom skjer i tre faser: 1) Induksjon med kjemoterapi og evt. kirurgi, 2) Konsolidering med myeloablative kjemoterapi etterfulgt av stamcelletransplantasjon, og 3) Vedlikehold for å redusere risikoen for tilbakefall. Dinutuksimab beta i kombinasjon med isotretinoin brukes i vedlikeholdsfasen. For R/R nevroblastom finnes det ikke en standardisert behandling, men behandlingen vil gjerne bestå av kjemoterapi, kirurgi og stråling.

Dinutuksimab beta har i flere år vært tilgjengelig for norske pasienter med nevroblastom gjennom kliniske studier (SIOPEN-protokoller). Før 2010 var det isotretinoin alene som ble brukt. Legemiddelverket har valgt isotretinoin som komparator i metodevurderingen.

Effekt

For pasienter med høyrisiko nevroblastom er dokumentasjon for sikkerhet og effekt basert på en åpen, fase 3 studie (APN311-302) som sammenlignet dinutuksimab beta + isotretinoin med og uten interleukin-2 (IL-2). Studien inkluderte 406 pasienter med høyrisiko nevroblastom som hadde fått induksjonsterapi og konsolidering. Hendelsesfri overlevelse (EFS) ved 3 år (primært utfallsmål) var 56 % i gruppen som ikke fikk IL-2. Totaloverlevelse (OS) ved 3 år og 5 år var hhv. 69 % og 63 % i samme gruppe. IL-2 brukes ikke i

³ NICE: The National Institute for Health and Care Excellence: <https://www.nice.org.uk/>

⁴ SMC: Scottish Medicines Consortium: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

norsk klinisk praksis. Median EFS og OS er ikke nådd. For å finne relativ effekt av dinutuksimab beta + isotretinoin versus isotretinoin alene hos pasienter med høyrisiko nevroblastom har EUSA Pharma gjort en justert indirekte sammenligning (MAIC) av data fra APN311-302 og isotretinoin-armen i studien ANBL0032. Analysen indikerer at tillegg av dinutuksimab beta forbedrer EFS og OS sammenlignet med isotretinoin alene.

For pasienter med R/R nevroblastom er effektdata i den helseøkonomiske analysen basert på en enkeltarmet, prospektiv observasjonsstudie (APN311-202), med få pasienter (N = 44) og foreløpig kort oppfølgingstid. OS ved 3 år var 42 % for relapserende pasienter og 63 % for refraktære pasienter. Relativ effekt av dinutuksimab beta + isotretinoin versus isotretinoin alene er basert på en ikke-justert indirekte sammenligning med historisk kontroll. Det er sannsynliggjort at dinutuksimab beta + isotretinoin har en mereffekt sammenlignet med isotretinoin alene, men størrelsen på mereffekten kan ikke kvantifiseres. Videre er det uklart om pasientene i APN311-202 er representative for pasienter med R/R nevroblastom som er aktuelle for behandling med dinutuksimab beta i norsk klinisk praksis.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene i kliniske studier (N = 514) var pyreksi (88 %) og smerter (77 %) som forekom til tross for behandling med analgetika. Andre hyppige bivirkninger var overfølsomhet (63 %), oppkast (57 %), diaré (51 %), kapillærlekkasjesyndrom (40 %) og hypotensjon (39 %).

Kostnadseffektivitet

Høyrisiko nevroblastom

Legemiddelverket har gjort en egen hovedanalyse for pasientgruppen med høyrisiko nevroblastom.

Forutsetningene er de samme som i EUSA Pharmas analyse bortsett fra følgende:

- Effektdata for komparator er basert på 2014-data fra studien ANBL0032, og ikke 2010-data.
- Tidspunkt for «kurasjon» er satt til 10 år, og ikke 5 år.
- Administrasjonskostnader i dinutuksimab beta-armen er økt i tråd med at pasienter er innlagt på sykehus i 11 dager hver behandlingsrunde.
- Diskonteringsrate for nytte og kostnader er redusert til 3 % per år i år 40-75 og deretter til 2 % per år i resten av tidshorisonen.

I tillegg er pris for dinutuksimab beta justert for avanseendring av 01-01-2019, og administrasjonskostnader er oppdatert med DRG kostnadsvekt og enhetspris for 2019.

Tabell 1 Høyrisiko nevroblastom. Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Per pasient. Diskonterte tall

	Dinutuksimab beta + isotretinoin	Isotretinoin	Differanse
Totale kostnader	2 720 556	466 154	2 254 403
Totale QALYs	12,3	10,4	1,9
Totale leveår	39,4	32,5	6,9
Merkostnad per vunnet QALY			1 181 918
Merkostnad per vunnet leveår			327 309

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks. mva.) er merkostnad for dinutuksimab beta i kombinasjon med isotretinoin, sammenlignet med isotretinoin alene, for pasienter med høyrisiko nevroblastom:

1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

0,3 millioner NOK per vunnet leveår

Resultatet av kostnadseffektivitetsanalysen er svært usikker på grunn av mangelfulle data om mereffekt og om effekt på lang sikt av Qarziba.

Resultatet av EUSA Pharms base case analyse for pasienter med høyrisiko nevroblastom er 0,7 millioner NOK per QALY.

R/R nevroblastom

For pasientgruppen med R/R nevroblastom har Legemiddelverket ikke gjort en egen hovedanalyse. Legemiddelverket vurderer at det ikke er mulig å kvantifisere relativ effekt basert på tilgjengelige kliniske data.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket estimerer at budsjettvirkningen for sykehusenes ved å ta i bruk dinutuksimab beta i behandling av høyrisiko og R/R nevroblastom vil være om lag 11 millioner NOK per år i år fem.

Legemiddelverkets vurdering

Det er sannsynliggjort at tillegg av dinutuksimab beta til isotretinoin gir en mereffekt sammenlignet med isotretinoin alene i behandlingen av nevroblastom. Størrelsen på mereffekten er imidlertid svært usikker. De kliniske studiene har metodologiske svakheter, som åpent studiedesign, ingen kontrollarm uten dinutuksimab beta og mangelfullt definerte utfallsmål. Videre er data umodne og oppfølgingstiden er foreløpig ikke lang nok til å avgjøre om behandlingseffekten vil vedvare over tid. Relativ effekt er basert på indirekte sammenligninger med historiske kontroller, hhv ved bruk av MAIC for høyrisiko nevroblastom og ved en naiv sammenligning for R/R nevroblastom. Begge disse analysene har begrensninger.

Prioriteringsmeldingen sier at ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan det aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenliknet med andre tiltak (2). Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand (3). Høyrisiko og R/R nevroblastom er svært alvorlig (APT hhv. 43 og 57 QALY) og pasientgruppen er særskilt liten (2-5 pasienter per år i Norge). Forventet nytte av behandling med dinutuksimab beta er usikker, men kan være rundt 2 vunnet QALY.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
INNHALDSFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING	11
1.2 NEVROBLASTOM	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	12
1.4 BEHANDLING AV NEVROBLASTOM.....	13
1.4.1 Behandling med dinutuksimab beta	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	14
1.4.3 Komparator.....	14
1.4.4 Behandling med isotretinoin (10)	15
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	16
2.2 STUDIER SOM PÅGÅR	19
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	23
3.3 KOMPARATOR	25
3.4 UTFALLSMÅL	25
3.4.1 Effekt.....	25
3.4.2 Bivirkninger.....	29
3.4.3 Helsenytt/helsetap.....	31
4 ØKONOMISK ANALYSE	32
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	32

4.1.1	Modellbeskrivelse	32
4.1.2	Analyseperspektiv	33
4.1.3	Kostnader (input data)	33
4.2	RESULTATER	35
4.2.1	Firmaets basecase analyse	35
4.2.2	Legemiddelverkets hovedanalyse	36
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser	37
4.2.4	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio	38
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	39
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	39
5.2	ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT	40
5.3	BUDSJETTVIRKNING	40
6	OPPSUMMERING	42
	REFERANSER	45
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	48
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	52

LOGG

Bestilling:	ID2015_051: Dinutuximab beta (Qarziba) - Behandling av høyrisiko neuroblastom
Forslagstiller:	Myndighet, Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	EUSA Pharma (UK) Limited
Preparat:	Qarziba
Virkestoff:	Dinutuksimab beta
Indikasjon:	Qarziba er indisert til behandling av høyrisiko neuroblastom hos pasienter fra 12 måneder og eldre som tidligere har fått induksjonskjemoterapi og oppnådde minst delvis respons, etterfulgt av myeloablative behandling og stamcelletransplantasjon, samt pasienter med tidligere tilbakefall av neuroblastom eller refraktært neuroblastom med eller uten rester av sykdom. Før behandling av tilbakefall av neuroblastom skal eventuell sykdom som utvikler seg aktivt, stabiliseres ved andre relevante tiltak. Hos pasienter med tidligere tilbakefall av sykdom/refraktær sykdom og hos pasienter som ikke har oppnådd en fullstendig respons etter førstelinjebehandling, skal Qarziba kombineres med interleukin-2 (IL-2).
ATC-nr:	L01XC16
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	12-02-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-06-2018
Klinikere kontaktet for første gang	05-03-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	18-03-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	06-11-2018, 02-04-2019 og 07-04-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	20-11-2018 (kostnad per QALY-analyse), 03-04-2019 og 23-04-2019
Rapport ferdigstilt:	06-05-2019
Saksbehandlingstid:	321 dager hvorav 31 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 290 dager.
Saksutredere:	Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Ellen Ruud Maria Winther Gunnes
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
EFS	Hendelsesfri overlevelse
EMA	European Medicines Agency
FAS	Full Analysis Set
FS	Failure state, helsetilstand i økonomisk analyse
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IL-2	Interleukin-2
INRGSS	International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS	International Neuroblastoma Staging System
ITT	Intention to treat
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MRD	Minimal residual disease
MVA	Merverdiavgift
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OS	Totaloverlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R/R	Relapserende/Refraktær
SIOPEN	Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma
SMC	Scottish Medicines Consortium

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av dinutuksimab beta (Qarziba) til behandling av:

- 1) pasienter med høyrisiko nevroblastom, og
- 2) pasienter med relapserende/refraktært (R/R) nevroblastom.

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Dinutuksimab beta i kombinasjon med isotretinoin er sammenlignet med isotretinoin alene i kostnad per QALY-analyser.

Legemiddelverket har mottatt tilsvarende dokumentasjon og helseøkonomiske modell for dinutuksimab beta fra EUSA Pharma som NICE⁵ i England og SMC⁶ i Skottland. I denne saken har Legemiddelverket valgt å basere metodevurderingen på en vurdering av de viktigste aspektene i rapportene fra hhv. NICE (4) og SMC (5), og har ikke selv gjort en grundig evaluering av relativ effekt og innsendt modell. Modellen er tilpasset med norske kostnader og norske dødelighetstabeller.

1.2 NEUROBLASTOM

Nevroblastom er en ondartet svulst med utgangspunkt i embryonale celler i det sympatiske nervesystemet. Nevroblastom diagnostiseres vanligvis hos små barn, men sporadiske tilfeller kan også forekomme hos ungdom og unge voksne. Svulster kan oppstå hvor som helst i det sympatiske nervesystemet, men de fleste primærsvulster oppstår i bukhulen, herav minst halvparten i binyremargen. Tidlige symptomer er svært varierende og avhenger blant annet av primærsvulstens lokalisasjon og utbredelse. Skjelettsmerter, fraktur, økt bukromfang, høyt blodtrykk, svetting og diaré er noen av disse. Sykdomsbildet er svært varierende. Noen svulster vil gå tilbake av seg selv, mens andre er svært maligne og forbundet med dårlig prognose.

Den internasjonale INRGSS⁷-klassifiseringen deler nevroblastom i fire kategorier fra veldig lav til høy risiko (very low risk – low risk – intermediate risk – high risk) basert på prognostiske faktorer som alder ved diagnose, tumorstadium (se tabell 2), om det er økning i antall genkopier (amplifikasjon) av det kreftfremkallende genet MYCN, og andre tumoregenskaper. INRGSS-klassifisering gjøres før behandling og har erstattet INSS⁸-klassifisering, som gjøres etter kirurgi og er basert på graden av tumorfjerning.

⁵ NICE: The National Institute for Health and Care Excellence: <https://www.nice.org.uk/>

⁶ SMC: Scottish Medicines Consortium: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

⁷ INRGSS: International Neuroblastoma Risk Group Staging System

⁸ INSS: International Neuroblastoma Staging System

Tabell 2 Tumorstadium. International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) (6)

Stage	Description
L1	Localised tumour not involving vital structures as defined by the list of image-defined risk factors (IDRFs) and confined to one body compartment (neck, chest, abdomen, or pelvis)
L2	Locoregional tumour with presence of one or more IDRF
M	Distant metastatic disease (except stage MS). Non-regional (distant) lymph node involvement is metastatic disease.
MS	Metastatic disease in children <18 months, with metastases confined to skin, liver, and/or bone marrow
*Patients with multifocal primary tumours should be staged according to the greatest extent of disease as defined in the table.	

Høyrisiko neuroblastom har følgende prognostiske faktorer:

- stadium L1 eller L2 med MYCN amplifikasjon
- stadium M eller MS med MYCN amplifikasjon hos barn < 18 måneder
- stadium M hos barn > 18 måneder
- stadium MS hos barn < 18 måneder med avvik på kromosom 11q

Pasienter med R/R neuroblastom er ikke nødvendigvis diagnostisert med høyrisiko neuroblastom opprinnelig, men kan i sjeldne tilfeller ha lavere risiko (very low – intermediate) før tilbakefall eller refraktær sykdom.

Neuroblastom er den vanligste svulsttypen utenfor hjernen i barndommen, og den hyppigste svulsttypen i spedbarnsalderen. Median alder ved diagnositidspunktet er 17 måneder. På tross av dette er neuroblastom en sjelden sykdom. I Norge diagnostiseres 6–10 nye tilfeller årlig, og rundt halvparten opptrer som metastatisk sykdom.

Om lag 2-5 barn med høyrisiko eller R/R neuroblastom vil være aktuelle for behandling med dinutuksimab beta hvert år i Norge.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med hhv. høyrisiko og R/R neuroblastom. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 43 QALY ved høyrisiko neuroblastom og ca. 57 QALY ved R/R neuroblastom.

1.4 BEHANDLING AV NEUROBLASTOM

1.4.1 Behandling med dinutuksimab beta

Indikasjon

Dinutuksimab beta er indisert til behandling av høyrisiko neuroblastom hos pasienter fra 12 måneder og eldre som tidligere har fått induksjonskemoterapi og oppnådde minst delvis respons, etterfulgt av myeloablative behandling og stamcelletransplantasjon, samt pasienter med tidligere tilbakefall av neuroblastom eller refraktært neuroblastom med eller uten rester av sykdom. Før behandling av tilbakefall av neuroblastom skal eventuell sykdom som utvikler seg aktivt, stabiliseres ved andre relevante tiltak.

Hos pasienter med tidligere tilbakefall av sykdom/refraktær sykdom og hos pasienter som ikke har oppnådd en fullstendig respons etter førstelinjebehandling, skal dinutuksimab kombineres med interleukin-2 (IL-2).

Virkningsmekanisme

Dinutuksimab beta er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder til GD2 (disialogangliosid 2), som i høy grad er uttrykt på overflaten av neuroblastomceller, men ikke normale celler. Når dinutuksimab bindes til neuroblastomcellene, blir disse et mål for kroppens eget immunsystem slik at det kan angripe kreftcellene.

Dosering

Dinutuksimab beta er til intravenøs infusjon. Behandlingen består av 5 etterfølgende runder, og hver behandlingsrunde er 35 dager. Den individuelle dosen bestemmes basert på kroppsoverflaten og skal være totalt 100 mg/m² per runde.

Det er to mulige administrasjonsmåter:

- en kontinuerlig infusjon over de første 10 dagene av hver runde (totalt 240 timer) med en daglig dose på 10 mg/m², eller
- daglige infusjoner på 20 mg/m² administrert over 8 timer i de første 5 dagene av hver runde.

Preparatomtalen beskriver anbefalte dosemodifikasjoner av dinutuksimab beta ved bivirkninger.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene i kliniske studier (N = 514) var pyreksi (88 %) og smerter (77 %) som forekom til tross for behandling med analgetika. Andre hyppige bivirkninger var overfølsomhet (63 %), oppkast (57 %), diaré (51 %), kapillærlekkasjesyndrom (40 %) og hypotensjon (39 %).

Se preparatomtalen for Qarziba for en nærmere beskrivelse (7).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandling av neuroblastom er beskrevet i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn» fra Helsedirektoratet (1). I Norge behandles alle barn med neuroblastom etter SIOPEN⁹-protokoller (www.siopen.org).

Behandlingen av neuroblastom varierer, fra kun observasjon i de enkleste tilfellene til intensiv behandling med kjemoterapi, kirurgi, stråling og immunterapi ved metastatisk sykdom.

For høyrisiko neuroblastom kan førstelinjebehandling deles i tre faser:

- Induksjon – pasienten får intensiv kjemoterapi for å oppnå remisjon. Ved respons på kjemoterapi forsøkes vanligvis kirurgisk fjerning av primærtumoren.
- Konsolidering – pasienten får myeloablativ kjemoterapi, dvs. maksimalt kraftig kjemoterapi for å fjerne MRD (minimal residual disease), etterfulgt av stamcelletransplantasjon.
- Vedlikehold – pasienten behandles for potensiell MRD for å redusere risikoen for tilbakefall.

I vedlikeholdsfasen har dinutuksimab beta i kombinasjon med isotretionin vært standardbehandling i flere år. Dinutuksimab beta har vært tilgjengelig for norske pasienter med høyrisiko neuroblastom i kliniske studier (SIOPEN-protokoller) og gjennom unntak på gruppenivå, godkjent av Fagdirektørene (8).

For R/R neuroblastom finnes det ikke en standardisert behandling, men behandlingen vil gjerne bestå av kjemoterapi, kirurgi, stråling og immunterapi.

Dinutuksimab beta er det eneste GD2 antistoffet med markedsføringstillatelse i Europa. Dinutuksimab alfa (Unituxin) fikk europeisk markedsføringstillatelse i 2015, men tillatelsen er nå trukket (9). Unituxin var ikke markedsført i Norge.

1.4.3 Komparator

Dinutuksimab beta er allerede en del av dagens etablerte praksis for behandling av pasienter med høyrisiko neuroblastom, som beskrevet over. Før 2010, var det isotretinoin alene som ble brukt i vedlikeholdsbehandling av høyrisiko neuroblastom. Kliniske eksperter bekrefter dette.

Legemiddelverket vurderer derfor at relevant komparator for denne metodevurderingen er isotretinoin.

⁹ SIOPEN - Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma

1.4.4 Behandling med isotretinoin (10)

Indikasjon

Isotretinoin er indisert til behandling av alvorlige former av akne. Bruk av isotretinoin i behandling av nevroblastom er utenfor godkjent preparatomtale.

Virkningsmekanisme

Isotretinoin (retinsyre, 13-cis retinsyre) er et derivat av vitamin A. Isotretinoin induserer differensiering av nevroblastom celler og stopper ukontrollert cellevekst *in vitro*.

Dosering

Isotretinoin gis peroralt. Ved nevroblastom er doseringen 160 mg/m²/dag i 14 dager hver 4. uke i 6 runder.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er tørre slimhinner, bl.a. i leppene, nesen og øynene, og tørr hud. Isotretinoin er et kraftig teratogent legemiddel.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dinutuksimab beta (Qarziba) fikk markedsføringstillatelse av European Medicines Agency (EMA) 08-05-2017 til behandling av høyrisiko neuroblastom og R/R neuroblastom. Dinutuksimab beta er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet av etiske grunner. EMA vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om dinutuksimab beta og oppdatere preparatomtalen etter behov.

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er basert på studiene APN311-202 og APN311-303 for pasienter med R/R neuroblastom og APN311-302 for pasienter med høyrisiko neuroblastom (11).

Det finnes ikke studier som direkte sammenligner dinutuksimab beta med isotretinoin. Det er tidligere vist mereffekt av dinutuksimab alfa (Unituxin) sammenlignet med isotretinoin i en direkte sammenlignende studie (ANBL0032) (12, 13), og det ble derfor vurdert uetisk å inkludere en isotretinoin kontrollarm i dinutuksimab beta-studiene. Relativ effekt er derfor estimert basert på indirekte sammenligninger.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Høyrisiko neuroblastom

APN311-302 er en del av SIOPEN HR-NBL1 (High-risk Neuroblastoma) protokollen. APN311-302 er en åpen, fase 3 studie som sammenlignet dinutuksimab beta + isotretinoin med dinutuksimab beta + isotretinoin + interleukin-2 (IL-2). Studien inkluderte pasienter med høyrisiko neuroblastom etter at de hadde fått induksjonskemoterapi og oppnådd minst delvis respons, for deretter å få myeloablative behandling og stamcelletransplantasjon. Pasienter med progressiv sykdom ble utelukket.

EUSA Pharma har utført en matching-adjusted indirect comparison (MAIC) for dinutuksimab beta + isotretinoin ± IL-2 (kombinerte data for begge armer i APN311-302) versus isotretinoin alene (data fra isotretinoin gruppen i ANBL0032). ANBL0032 sammenlignet dinutuksimab alfa + isotretinoin + GM-CSF + IL-2 versus isotretinoin alene hos pasienter som fikk førstelinjebehandling for høyrisiko neuroblastom (12, 13).

Tabell 3 Oversikt over relevante studier for intervensjon og komparator ved høyrisiko neuroblastom

	Dinutuksimab beta: APN311-302 (11)	Komparator: Historisk kontroll - ANBL0032 (12, 13)
Design	Multisenter, randomisert, åpen, fase 3	Multisenter, randomisert, åpen, fase 3
Pasientpopulasjon	Høyrisiko neuroblastom Alder <21 år	Høyrisiko neuroblastom Alder < 31 år
Intervensjon	Dinutuksimab beta + isotretinoin + IL-2	Dinutuksimab alfa + isotretinoin + GM-CSF + IL-2
Komparator	Dinutuksimab beta + isotretinoin	Isotretinoin
Primært utfallsmål	EFS ved 3 år	EFS
Sekundære utfallsmål	OS ved 3 år Sikkerhet	OS

EFS: Hendelsesfri overlevelse. GM-CSF: granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor. OS: Totaloverlevelse

R/R neuroblastom

Effekt- og sikkerhetsdata for R/R neuroblastom er fra den pågående fase II-studien APN311-202 (N=44) og fra en retrospektiv analyse av pasienter behandlet i et compassionate use program (APN311-303, N=54).

I den helseøkonomiske analysen er det brukt effektdata fra en naiv sammenligning av dinutuksimab beta-armen i APN311-202 og isotretinoin-armen i en historisk kontroll (HR-NBL1).

Tabell 4 Oversikt over relevante studier for intervensjon og komparator ved R/R neuroblastom

	Dinutuksimab beta: APN311-202	Komparator: Historisk kontroll – HR-NBL1
Design	Åpen, fase 1/2, multisenter	Retrospektiv analyse av pasienter inkludert i en tidlig fase (R1; 2002-2010) av SIOPEN HR-NBL1
Pasientpopulasjon	R/R neuroblastom Alder 1 – 21 år N=44	Høyrisiko neuroblastom med tilbakefall Alder 1 – 21 år N=52
Intervensjon	Dinutuksimab beta + isotretinoin + IL-2	Isotretinoin
Komparator	-	-
Primært utfallsmål	Smerte-toksisitet og immunmodulerende effekt (antall CD16/CD56 positive aktiverte NK-celler)	EFS
Andre utfallsmål	EFS og OS ble registrert, men var ikke prespesifiserte utfallsmål	

EFS: Hendelsesfri overlevelse. OS: Totaloverlevelse

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Studiene med dinutuksimab beta har en rekke metodologiske svakheter, se under. En viktig begrensning er at ingen av studiene har kontrollarm med pasienter som ikke fikk dinutuksimab beta. I alle studiene gis dinutuksimab beta i kombinasjon med isotretinoin $\pm$ IL-2, og det er derfor ikke kjent hvor stor behandlingseffekt som kan knyttes til dinutuksimab beta alene.

Høyrisiko neuroblastom

I APN311-302 var det primære utfallsmålet EFS ved 3 år, definert som tid fra randomisering til enten tilbakefall, sykdomsprogresjon, ny kreft eller død. EMA påpeker imidlertid at hendelser og metoder for måling av sykdomsstatus var mangelfullt definert (11). Det var heller ikke pre-spesifiserte tidspunkt for regelmessig monitorering av hendelser i APN311-302. Åpent studiedesign og at vurderingen av progresjon ble gjort av utprøver, og ikke av en uavhengig komité, gir risiko for bias i vurderingen av EFS. Disse metodologiske svakhetene begrenser verdien av utfallsmålet EFS. OS vurderes derfor å være det viktigste utfallsmålet.

Analyser av data fra studien er ikke basert på ITT (intention to treat) populasjonen (N=406). Resultatene er basert på FAS (full analysis set) populasjonen, som bestod av alle randomiserte pasienter som hadde fått behandling med studiemedisin og hvor det var rapportert kliniske data (N=370)(11). Resultater fra en ITT-analyse er imidlertid publisert på et senere tidspunkt (14), se kapittel 3.4.1.

Data fra APN311-302 er umodne og oppfølgingstiden (median 4,7 år) er foreløpig ikke lang nok til å avgjøre om behandlingseffekten vil vedvare over tid.

Relativ effekt av dinutuksimab beta + isotretinoin versus isotretinoin alene hos pasienter med høyrisiko neuroblastom er basert på en MAIC. Dette er samme MAIC som er vurdert av NICE(4) og SMC(5). I MAIC er de to kohortene fra hhv APN311-302 og ANBL0032 justert for alder, INSS stadium, MYCN status og tumorrespons før myeloablativ kjemoterapi og transplantasjon. NICE og SMC påpeker noen momenter som bidrar til usikkerhet i resultatene. Det var ikke mulig å justere for forskjellen i tidligere konsolideringsterapi mellom de to studiene (4), og det framgår ikke om det er justert for forskjellen mellom kohortene når det gjelder residual sykdom etter transplantasjon (5). Dette er potensielle prognostiske faktorer, og manglende justering for disse forskjellene gir risiko for bias. NICE viser også til at hasard ratioer (HR) har blitt beregnet basert på en antagelse om at dataene følger en eksponentiell fordeling. Dette blir vurdert å være usannsynlig siden estimert HR vil variere avhengig av tidsintervallet som velges. Resultatene fra MAIC må derfor tolkes med forsiktighet.

R/R neuroblastom

APN311-202 er en enkeltarmet prospektiv observasjonsstudie, med få pasienter (N = 44) og foreløpig kort oppfølgingstid. Det var ingen kliniske utfallsmål som var prespesifisert, men EFS- og OS- data ble registrert. Det er også uklart om pasientene i APN311-202 er representative for pasienter med R/R neuroblastom som er aktuelle for behandling med dinutuksimab beta i norsk klinisk praksis, se kapittel 3.1.

Relativ effekt av dinutuksimab beta + isotretinoin versus isotretinoin alene er basert på en ikke-justert indirekte sammenligning. Sammenligningen med historisk kontroll er avgrenset til pasienter med tilbakefall. Legemiddelverket godtar som regel ikke naive indirekte sammenligninger (15). Videre er antall

pasienter få, både for intervensjon (N=18) og for kontroll (N=52), noe som gjør at sammenligningen mangler statistisk styrke. EMA konkluderer med at dinutuksimab beta + isotretinoin har en mereffekt sammenlignet med isotretinoin alene, men at størrelsen på mereffekten ikke kan kvantifiseres (11).

2.2 STUDIER SOM PÅGÅR

Dinutuksimab beta har fått markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag, og EUSA Pharma er forpliktet til å gjennomføre tiltak innen gitte tidsrammer (7). Årlige rapporter med data om sikkerhet og langsiktig effekt fra et register av pasienter med høyrisiko nevroblastom skal sendes til EMA. Videre skal minst 5 års OS-data for pasienter som var med i studiene APN311-202 og APN311-302 sendes inn innen 31-12-2021. Det skal også resultater fra studien APN311-202v3, for å kunne evaluere tilleggseffekten av IL-2 hos pasienter med R/R nevroblastom.

3 PICO¹⁰

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Dinutuksimab beta er til behandling av pasienter med høyrisiko neuroblastom eller pasienter med R/R neuroblastom. Den største gruppen er pasienter med høyrisiko neuroblastom.

Pasienter med høyrisiko neuroblastom vil få behandling med dinutuksimab beta i vedlikeholdsfasen av førstelinjebehandling, etter induksjon med kjemoterapi og konsolidering med myeloablativ kjemoterapi etterfulgt av stamcelletransplantasjon. Hvis disse pasientene får tilbakefall på et senere tidspunkt, vil det ikke være aktuelt å gi ny behandling med dinutuksimab beta.

Pasienter med R/R neuroblastom, som er aktuelle å behandle med dinutuksimab beta, kan være pasienter som ved diagnosetidspunktet ikke hadde høyrisiko sykdom, men som utvikler R/R sykdom. Det kan også være pasienter med høyrisiko neuroblastom som får tilbakefall før vedlikeholdsfasen av førstelinjebehandling, der dinutuksimab beta inngår. Disse vil kunne ha nytte av dinutuksimab beta i den resterende høyrisikobehandlingen.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Høyrisiko neuroblastom

APN311-302 inkluderte pasienter under 21 år med høyrisiko neuroblastom diagnostisert etter INSS. Høyrisiko neuroblastom var definert som enten INSS stadium 2, 3, 4 eller 4s med MYCN amplifikasjon eller INSS stadium 4 uten MYCN amplifikasjon hos pasienter ≥ 12 måneder og pasienter mellom 12-18 måneder med kromosomavvik.

Baseline karakteristika for pasienter i studie APN311-302 (kombinerte data for begge armer) og pasienter i historisk kontroll (isotretinoin-arm i studie ANBL0032), er vist i tabellen under.

¹⁰ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika, APN311-302 (dinutuksimab beta) og ANBL0032 (komparator)

	APN311-302 (N = 370)	Historisk kontroll - ANBL0032, isotretinoin-arm (N = 113)
Menn/kvinner	64 % / 36 %	57 % / 43 %
Alder, gjennomsnitt (min – maks)	3,68 år (0,6 – 20)	4,0 år (0,9 – 13,3)
INSS stadium		
2	1 (0,3 %)	0
3	34 (9,2 %)	16 (15 %)
4	328 (88,6 %)	92 (85 %)
4s	7 (1,9 %)	0
MYCN amplifikasjon		
Ja	152 (41 %)	45 (40 %)
Nei	181 (49 %)	51 (45 %)
Ukjent	37 (10 %)	17 (15 %)

I MAIC er de to kohortene fra hhv APN311-302 og ANBL0032 justert for alder, INSS stadium, MYCN status og tumorrespons før myeloablative kjemoterapi og transplantasjon.

R/R neuroblastom

APN311-202 inkluderte pasienter 1 – 21 år med primær refraktært eller relapserende neuroblastom diagnostisert etter INSS. Pasientene måtte ha fått minst 1 tidligere høydosebehandling.

Baseline karakteristika for pasienter i studie APN311-202 er vist i tabellen under.

Tabell 6 Baseline pasientkarakteristika, APN311-202

	APN311-202 (N = 44)
Menn/kvinner	64 % / 36 %
Alder ved diagnose, gjennomsnitt (min – maks)	3,2 år (0 – 9)
Alder ved behandling, gjennomsnitt (min – maks)	6,1 år (1 – 17)
INSS stadium ved diagnose	
1	1 (2,3 %)
2	0
3	0
4	41 (93,2 %)
4s	2 (4,5 %)
MYCN amplifikasjon	
Ja	3 (6,8 %)
Nei	39 (88,6 %)
Ukjent	2 (4,5 %)
Refraktær sykdom	57 %
Relapserende sykdom	43 %

Sammenligningen med historisk kontroll er avgrenset til pasienter med tilbakefall, som var ≥ 1 år ved diagnose/tilbakefall og som hadde INSS stadium 4 ved diagnose eller et ikke-lokalt første tilbakefall.

Tabell 7 Baseline pasientkarakteristika, APN311-202 og historisk kontroll (HR-NBL1-R1)

	APN311-202 (N = 18)	Historisk kontroll - HR-NBL1-R1 (N = 52)
Menn/kvinner	55,6 % / 44,4 %	63,5 % / 36,5 %
Alder, gjennomsnitt (min – maks)	3,9 år	4,2 år (1 – 15)
INSS stadium ved diagnose		
1	1 (5,6 %)	0
2	0	0
3	0	1 (1,9 %)
4	17 (94,4 %)	51 (98,1 %)
4s	0	0
MYCN amplifikasjon		
Ja	1 (5,6 %)	14 (26,9 %)
Nei	15 (83,3 %)	32 (61,5 %)
Ukjent	2 (11,1 %)	6 (11,5 %)
Tid fra diagnose til første tilbakefall, gjennomsnitt (min – maks)	Mangler data	2,26 år (1 – 7,4)

Innsendt helseøkonomisk modell

Det er gjort separate analyser for pasienter med hhv. høyrisiko neuroblastom og R/R neuroblastom.

Alder ved modellstart er satt til 3,68 år i høyrisiko populasjon (kilde: gjennomsnitt i APN311-302) og 6,1 år i R/R populasjon (kilde: gjennomsnitt i APN311-202).

Legemiddelverkets vurdering

Høyrisiko neuroblastom

Legemiddelverket vurderer at pasienter i APN311-302 er representative for pasienter med høyrisiko neuroblastom som er aktuelle for behandling med dinutuximab beta i norsk klinisk praksis.

I MAIC er de to kohortene fra hhv APN311-302 og ANBL0032 justert for viktige prognostiske faktorer som alder, INSS stadium, MYCN status og tumorrespons før myeloablativ kjemoterapi og transplantasjon. SMC påpeker at det ikke framgår om det også er justert for forskjellen mellom kohortene når det gjelder residual sykdom etter transplantasjon (5). APN311-302 inkluderte 149 (40 %) pasienter med residual sykdom etter transplantasjon, mens disse pasientene var ekskludert fra ANBL0032. Pasienter med residual sykdom har dårligere prognose enn pasienter uten residual sykdom (13). NICE viser til at det ikke var mulig å justere for forskjellen i tidligere konsolideringsterapi mellom de to studiene (4). Dette er en potensiell prognostisk faktor, men retningen eller størrelsen på en potensiell bias ved manglende justering av denne forskjellen er ikke kjent.

R/R nevroblastom

Følgende pasienter med R/R nevroblastom er aktuelle for behandling med dinutuksimab beta i norsk klinisk praksis ifølge kliniske eksperter: 1) de som ikke er klassifisert som høyrisiko, men som utvikler R/R sykdom, og 2) de som er klassifisert som høyrisiko og som får tilbakefall *før* vedlikeholdsfasen av førstelinjebehandling, der dinutuksimab beta inngår.

Rebehandling med dinutuksimab beta er ikke omtalt i preparatomtalen og vil heller ikke være aktuelt i praksis ifølge kliniske eksperter. Det betyr at pasienter som er klassifisert som høyrisiko, og som har fått dinutuksimab beta i førstelinjebehandling, ikke vil være aktuelle for ny behandling med dinutuksimab beta ved eventuell R/R sykdom.

Data fra APN311-202 er ikke presentert basert på risiko-kategori ved diagnosetidspunktet. Det er derfor uklart om pasientene i APN311-202 er representative for pasienter med R/R nevroblastom som vil være aktuelle for behandling med dinutuksimab beta i norsk klinisk praksis.

For pasienter med tilbakefall er alder ved diagnose, INSS tumorstadium, tid til første tilbakefall og MYCN amplifikasjon viktige prognostiske faktorer for overlevelse. For de baseline karakteristika som er tilgjengelige, ser populasjonene i APN311-202 og historisk kontroll (HR-NBL1-R1) ut til å være noenlunde sammenlignbare, med unntak av status for MYCN amplifikasjon. Det er en større andel pasienter med MYCN amplifikasjon i historisk kontroll enn i APN311-202, noe som er forbundet med dårligere prognose. Det er imidlertid en rekke karakteristika det mangler data for i APN311-202 og/eller historisk kontroll, og som dermed ikke kan sammenlignes.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Dinutuksimab beta i kombinasjon med isotretinoin er allerede en del av dagens etablerte praksis for behandling av pasienter med høyrisiko nevroblastom. Dinutuksimab beta har vært tilgjengelig for norske pasienter i kliniske studier (SIOPEN-protokoller) og gjennom unntak på gruppenivå, godkjent av Fagdirektørene (8).

I Norge brukes administrasjonsmåten 10 mg/m²/dag kontinuerlig over 10 dager for dinutuksimab beta. Ifølge norske klinikere gir denne administrasjonsmåten mindre toksisitet enn alternativet 20 mg/m²/dag over 8 timer i 5 dager.

Preparatomtalen sier at IL-2 skal brukes i kombinasjon med dinutuksimab beta hos pasienter med R/R sykdom og hos pasienter som ikke har oppnådd en fullstendig respons etter førstelinjebehandling. Tillegg av IL-2 anbefales imidlertid ikke i norsk klinisk praksis. Kliniske eksperter viser til at det ikke er dokumentert mereffekt ved å legge til IL-2, men at det er forbundet med økt toksisitet (14).

Innsendt klinisk dokumentasjonHøyrisiko neuroblastom

Intervensjon i APN311-302 var dinutuksimab beta + isotretinoin ± IL-2.

Dosering per behandlingsrunde (= 35 dager) var:

- Dinutuksimab beta 20 mg/m²/dag over 8 timer i 5 dager på rad i 5 runder, intravenøs infusjon.
- IL-2 6 x 10⁶ IE/m²/dag på dagene 1–5 og 8–12 i 5 runder, subkutan injeksjon.
- Isotretinoin 160 mg/m²/dag i 14 dager i 6 runder, peroralt.

Det var 78 (21 %) av 371 pasienter (FAS populasjon) som seponerte immunterapi i APN311-302, hhv. 20 av 183 pasienter i gruppen uten IL-2 og 58 av 188 pasienter i gruppen med IL-2. Årsakene var sykdomsprogresjon (hhv 11 % og 6 % med og uten IL-2), toksisitet (16 % og 5 %) og foreldrenes beslutning (1 %).

R/R neuroblastom

Intervensjon i APN311-202 var dinutuksimab beta + isotretinoin + IL-2.

Dosering per behandlingsrunde (=35 dager) var:

- Dinutuksimab beta 10 mg/m²/dag kontinuerlig over 10 dager i 5 runder, intravenøs infusjon.
- IL-2 6 x 10⁶ mg/m²/dag gitt på dagene 1–5 og 8–12 i 5 runder, subkutan injeksjon
- Isotretinoin 160 mg/m²/dag i 14 dager i 6 runder, peroralt.

Innsendt helseøkonomisk modell

Intervensjon i modellen er dinutuksimab beta + isotretinoin.

Dosering av dinutuksimab beta er 100 mg/m² per runde i 5 runder. Det er antatt at alle pasienter får anbefalt dosering, dvs. ingen dosereduksjon eller seponering.

Administrasjonsmåten med 10 mg/m²/dag kontinuerlig over 10 dager er brukt i basecase. Dette kan endres til alternativ administrasjonsmåte med 20 mg/m²/dag over 8 timer i 5 dager.

Dosering av isotretinoin er 160 mg/m²/dag i 14 dager i 5 runder.

Det er antatt at ingen pasienter får IL-2 i basecase. Andel pasienter (0 – 100 %) som får IL-2 kan endres i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av dinutuksimab beta i klinisk dokumentasjon og i modellen er i tråd med anbefalingene i preparatomtalen, dvs. 100 mg/m² per runde i 5 runder. Det var 5 % av pasientene i APN311-302 som avsluttet behandling med immunterapi pga. toksisitet, men det er ikke beregnet dosereduksjon eller seponering for dinutuksimab beta i modellen. Dette er en konservativ antagelse av EUSA Pharma.

For pasienter med høyrisiko neuroblastom avviker administrasjonsmåte brukt i modellen med administrasjonsmåte i den kliniske studien. I APN311-302 gis dinutuksimab beta 20 mg/m²/dag over 8 timer i 5 dager, mens administrasjonsmåten er satt til 10 mg/m²/dag kontinuerlig over 10 dager i

basecase til EUSA Pharma. I studiene med R/R nevroblastom (APN311-303 og 202) er det den kontinuerlige 10-dagers administrasjonsmåten som er brukt. Begge administrasjonsmåter er anbefalt i preparatomtalen. I norsk klinisk praksis brukes 10 mg/m²/dag kontinuerlig over 10 dager. Det finnes ikke kliniske data som direkte sammenligner de to administrasjonsmåtene, og relativ effekt er usikker. Det er mindre bivirkninger knyttet til kontinuerlig administrasjon over 10 dager ifølge norske kliniske eksperter. Legemiddelverket bruker 10 mg/m²/dag kontinuerlig over 10 dager i egne analyser, i tråd med norsk klinisk praksis og basecase til EUSA Pharma.

IL-2 i kombinasjon med dinutuksimab beta brukes ikke i norsk klinisk praksis, og er heller ikke inkludert i basecase den helseøkonomiske modellen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Isotretinoin er relevant komparator i norsk klinisk praksis ifølge kliniske eksperter, se kapittel 1.4.3.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det finnes ikke studier som direkte sammenligner dinutuksimab beta + isotretinoin med isotretinoin alene. Effektdata for komparator er hentet fra isotretinoin-armen i ANBL0032 (12, 13) for pasienter med høyrisiko nevroblastom og fra en retrospektiv analyse av pasienter med tilbakefall i HR-NBL1-R1(11) for pasienter med R/R nevroblastom.

Innsendt helseøkonomisk modell

Komparator i modellen er isotretinoin. Dosering av isotretinoin er satt til 160 mg/m²/dag i 14 dager i 5 runder.

Legemiddelverkets vurdering

Komparator i innsendt modell er i samsvar med relevant komparator i norsk klinisk praksis. Det er en viktig begrensning ved dokumentasjonen at dinutuksimab beta-studiene mangler relevant kontrollgruppe.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Høyrisiko nevroblastom

Overlevelsesrater i ITT-populasjonen fra APN311-302 er vist i tabellen under (16). Det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom gruppene som fikk dinutuksimab beta + isotretinoin med og uten IL-2. Ved siste oppfølging var 143 av 406 randomiserte pasienter døde. Median EFS og OS er ikke nådd.

Tabell 8 Rater for hendelsesfri overlevelse (EFS) og totaloverlevelse (OS) fra APN311-302 (16)

	APN311-302	
	Uten IL-2 (N=200)	Med IL-2 (N=206)
EFS		
3 år	56 %	60 %
5 år	53 %	57 %
OS		
3 år	69 %	70 %
5 år	63 %	62 %

I vurderingen av markedsføringstillatelsen for dinutuksimab beta, sammenlignet EMA resultatene fra APN311-302 med en historisk kontroll fra SIOPEN HR-NBL1 R-1 der pasientene hadde fått behandling med isotretinoin alene i vedlikeholdsfasen (11). Denne sammenligningen indikerte signifikant bedre OS for dinutuksimab beta + isotretinoin vs. isotretinoin alene. Kaplan-Meier estimert OS etter 3 år var hhv. 71 % og 59 % med og uten dinutuksimab beta, og dette ble av EMA vurdert å være en klinisk relevant forskjell.

MAIC analysen, som brukes i den helseøkonomiske modellen, indikerer at dinutuksimab beta + isotretinoin sammenlignet med isotretinoin alene forbedrer OS med en HR på 1,382 (95% KI: 0,914 – 2,089), og EFS med en HR på 1,546 (95% KI: 1,098 – 2,176).

R/R nevroblastom

Overlevelsesrater fra APN311-202 for pasienter med tilbakefall og med refraktær sykdom er vist i tabellen under.

Tabell 9 Rater for hendelsesfri overlevelse (EFS) og totaloverlevelse (OS) fra APN311-202

	APN311-202	
	Pasienter med tilbakefall (N=19)	Refraktære pasienter (N=25)
EFS		
1 år	42 %	60 %
2 år	37 %	56 %
3 år	37 %	45 %
OS		
1 år	74 %	100 %
2 år	42 %	78 %
3 år	42 %	63 %

I vurderingen til EMA ble sammenslåtte data fra APN311-303 og 202 sammenlignet med historiske kontroller (11). For å gjøre dataene mer sammenlignbare, inkluderte denne analysen kun pasienter med tilbakefall og kun pasienter ≥ 1 år med INSS stadium 4 ved diagnosetidspunktet eller med ikke-lokalt første tilbakefall. Den ene historiske kontrollen er basert på data fra et italiensk nevroblastomregister for pasienter diagnostisert mellom 1999 og 2006 og med tilbakefall (17). Den andre historiske kontrollen er pasienter med tilbakefall i SIOPEN HR-NBL1-R1. Resultatene indikerer bedre OS for pasienter som hadde fått dinutuksimab beta + isotretinoin + IL-2 i APN311-303 og 202-kohorten enn for pasienter i det

italienske registeret og i SIOPEN HR-NBL1-R1 som hadde fått isotretinoin alene. Kaplan-Meier estimert OS ved 1 år var 83 % (APN311-303 og 202) versus 45 % (italiensk register) og 56 % (HR-NBL1-R1); OS ved 2 år var 60 % versus 31 % og 46 %; og OS ved 3 år var 50 % versus 24 % og 28 %.

Innsendt helseøkonomisk modell

Høyrisiko nevroblastom

Effektdata (OS og EFS) er hentet fra MAIC, som er basert på data fra APN311-302 for intervensjonsarmen og ANBL0032 for komparatorarmen. Resultatene fra MAIC indikerer at dinutuksimab beta + isotretinoin sammenlignet med isotretinoin alene forbedrer OS med en HR på 1,38 og forbedrer EFS med en HR på 1,55. KM data basert på MAIC er brukt i modellen fram til tidspunktet for «kurasjon» ved 5 år. Det finnes KM-kurver for hele denne perioden fra både APN311-302 (ca. 80 måneder/6,7 år) og fra ANBL0032 (ca. 70 måneder/5,8 år), så ekstrapolering er ikke nødvendig. Hvis det velges et senere tidspunkt for kurasjon i modellen, ekstrapoleres OS og EFS med en Gompertz parametrisk kurve, basert på beste statistiske tilpasning og visuell inspeksjon. Andre parametriseringsfunksjoner kan velges i modellen.

R/R nevroblastom

Effektdata (OS og EFS) er hentet fra en naiv sammenligning av dinutuksimab beta-armen i studie APN311-202 og historisk kontroll i studie HR-NBL1 (se kapittel 2.1). For dinutuksimab-armen er det brukt KM-data og deretter en parametrisk kurve fram til tidspunktet for «kurasjon» ved 5 år. Det er valgt en log-normal kurve for OS (begge armer) og EFS (dikutuksimab beta-armen) basert på beste statistiske tilpasning og visuell inspeksjon. Andre parametriseringsfunksjoner kan velges i modellen. Siden det mangler EFS-data for komparatorarmen, er det antatt at den absolute forskjellen (i %) over tid mellom OS- og EFS-kurven vil være den samme i komparator-armen som for dinutuksimab beta i APN311-202.

Antagelse om «kurasjon»

Etter tidspunktet for «kurasjon» ved 5 år er det brukt samme antagelser om overlevelse i høyrisiko populasjon og R/R populasjon. For pasienter i helsetilstanden EFS er det antatt at disse ikke lenger kan få tilbakefall, men at de har en høyere mortalitet enn generell befolkning. Det er brukt en standardisert mortalitetsratio (SMR) på 5,6 %, basert på data fra Childhood Cancer Survivor Study (18). For pasienter i helsetilstanden FS (failure state) er det antatt at mortalitet er 90 % høyere enn mortalitet for pasienter i EFS.

Legemiddelverkets vurdering

Det er sannsynliggjort at tillegg av dinutuksimab beta til isotretinoin gir en mereffekt sammenlignet med isotretinoin alene i behandlingen av nevroblastom. Størrelsen på mereffekten er imidlertid svært usikker. Dette skyldes metodologiske svakheter i studiene, som åpent studiedesign, ingen kontrollarm uten dinutuksimab beta og mangelfullt definerte utfallsmål (se kapittel 2.1). Videre er data umodne og oppfølgingstiden er foreløpig ikke lang nok til å avgjøre om behandlingseffekten vil vedvare over tid. Det er sannsynliggjort at dinutuksimab beta forsinker tilbakefall og dermed forlenger OS, men det er ikke dokumentert om dinutuksimab beta hindrer tilbakefall på lang sikt. Relativ effekt er basert på indirekte sammenligninger med historiske kontroller, hhv ved bruk av MAIC for høyrisiko nevroblastom og ved en naiv sammenligning for R/R nevroblastom. Ved R/R nevroblastom mener Legemiddelverket at det ikke er mulig å kvantifisere relativ effekt på bakgrunn av foreliggende data. Det er også uklart om pasientene i

APN311-202 er representative for pasienter med R/R nevroblastom som er aktuelle for behandling med dinutuksimab beta i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en egen helseøkonomisk analyse for denne populasjonen, men har utforsket hvordan endringer i input-data og forutsetninger påvirker kostnadseffektiviteten i analysen til EUSA Pharma, se kapittel 4.2.3.

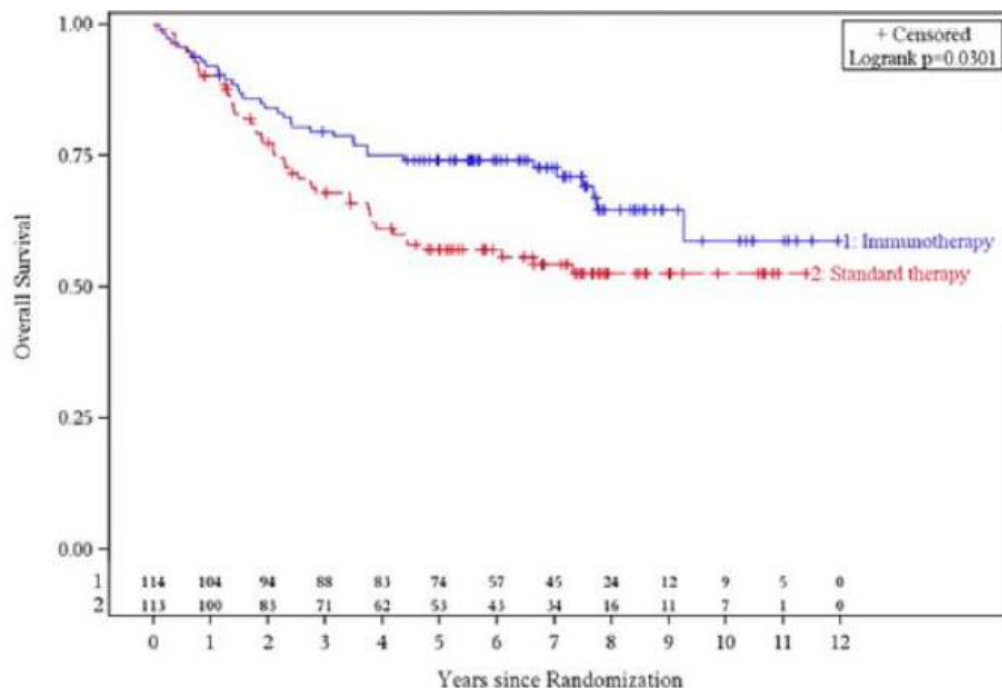
For pasienter med høyrisiko nevroblastom, har Legemiddelverket følgende merknader til den helseøkonomiske analysen:

- Oppfølgingstid historisk kontroll

EUSA Pharma har i basecase brukt resultater rapportert i 2010 (13) fra studien ANBL0032 som input-data for effekt i isotretinoin-armen. Det finnes imidlertid data etter lengre oppfølgingstid fra denne studien, fra 2014 (12). EUSA Pharma mener at 2010-data bør brukes siden det ikke var noen pasienter fra isotretinoin-armen som hadde krysset over til å få GD2 antistoff ved dette tidspunktet. Det var imidlertid bare 4 av 113 pasienter som hadde krysset over i 2014-analysen, så dette vurderes å ha påvirket resultatene i liten grad. Legemiddelverket bruker 2014-data i egne analyser. Resultatene er sensitive for denne endringen. Den samme vurderingen er gjort av både NICE og SMC, som begge mener at 2014-data er å foretrekke i modellen.

- Antagelse om proporsjonal hasard (PH)

EUSA Pharma har antatt PH mellom intervensjons-armen og komparator-armen, noe som innebærer at relativ effekt vedvarer gjennom hele tidshorisonten. Mer modne kliniske data fra studien ANBL0032 for sammenligningen av dinutuksimab alfa og isotretinoin viser at OS-kurvene begynner å konvergere etter 5 år (se figuren under). Dinutuksimab beta og dinutuksimab alfa er basert på samme antistoff, og det er sannsynlig at en tilsvarende tendens vil gjelde dinutuksimab beta vs. isotretinoin ved lengre oppfølging. Det er derfor grunn til å tro at antagelsen om PH overdriver mereffekten av dinutuksimab beta over tid. NICE påpeker dette i sin vurdering. I innsendt modell har Legemiddelverket imidlertid ikke mulighet til å utforske andre ekstrapoleringer som tillater at relativ effekt endres over tid.



Figur 1 Kaplan Meier plot av OS fra studie ANBL0032 (mars 2014). Kilde: EPAR Unituxin (12)

- Tidspunkt for «kurasjon»

EUSA Pharma har satt tidspunkt for «kurasjon» til 5 år i modellen. Både NICE og SMC påpeker at dette er en svært usikker antagelse. Kliniske data for dinutuksimab alfa viser tilbakefall etter 5 år, men ikke etter 10 år. Legemiddelverket har satt tidspunkt for «kurasjon» til 10 år i egen hovedanalyse, og har sett på andre tidspunkt i sensitivitetsanalyser. NICE har også vurdert at 10 år er det foretrukne tidspunktet for «kurasjon», men har samtidig utforsket andre tidspunkt.

- Kurvevalg ekstrapolering

EUSA Pharma har brukt en Gompertz modell for ekstrapolering av både OS og EFS. Legemiddelverket har ikke endret dette i egen hovedanalyse. Ekstrapoleringene er imidlertid usikre pga. umodne kliniske data. Dette påpekes også av NICE, som konkluderte med at Gompertz eller spline med 2 knots var de mest sannsynlige kurvevalgene for ekstrapolering av OS, og at Gompertz eller spline med 1 knot er sannsynlige kurvevalg for ekstrapolering av EFS.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsdata fra de kliniske studiene med dinutuksimab beta vil også inkludere bivirkninger fra samtidig bruk av IL-2, isotretinoin og legemidler for å håndtere bivirkninger, som smertestillende (morfin, gabapentin, NSAIDs) og antihistaminer. Metodene for å rapportere bivirkninger varierte mellom studiene. I studie APN311-302 ble kun alvorlige bivirkninger rapportert fullstendig, mens det ble brukt en predefinert liste på 31 spesifikke bivirkninger for rapportering av øvrige bivirkninger.

Dinutuksimab beta er et GD2 antistoff. I tillegg til at GD2 uttrykkes på nevroblastomceller, som er målet for behandlingen, finnes GD2 også på nevroner, melanocytter i hud og perifere sensoriske nervefibre.

Viktige bivirkninger er nevrologiske smerter, overfølsomhetsreaksjoner, kapillærlekkasjesyndrom, nevrologiske øyesykdommer, perifer nevropati og systemiske infeksjoner:

- Smerter forekommer som regel under den første infusjonen av dinutuksimab beta og reduseres i løpet av behandlingsrundene. Smerte som bivirkning ble rapportert av 77 % av pasientene i studieprogrammet for dinutuksimab beta (N=514).
- Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos 63 % av pasientene, og omfattet bl.a. hypotensjon, urtikaria, bronkospasme og cytokin frigjøringsyndrom. Alvorlige anafylaktiske reaksjoner forekom hos 3,5 % av pasientene.
- Kapillærlekkasjesyndrom (CLS) kan forårsake rask hevelse i armer, bein og andre deler av kroppen. Ytterligere tegn er raskt fall i blodtrykk, svimmelhet og pustevansker. I studiene var det 10 % av pasientene som fikk alvorlig (grad 3-4) CLS.
- Øyeproblemer inkluderer nedsatt syn som kan korrigeres med briller, pupillutvidelse (13 %), tåkesyn (3 %) eller fotofobi (3 %) som vanligvis er reversibelt etter seponering av behandling, men også alvorlige øyesykdommer.
- Både motorisk og sensorisk perifer nevropati har blitt rapportert hos totalt 9 % av pasientene. De fleste hendelsene var av grad 1–2 og løste seg.
- Infeksjoner ble rapportert hos 53 %. Pasientene har sannsynligvis nedsatt immunforsvar som følge av tidligere behandlinger, og har vanligvis et sentralvenekateter *in situ* og står dermed i fare for å utvikle en systemisk infeksjon.

Tillegg av IL-2 øker risikoen for bivirkninger, spesielt for pyreksi (92 % med IL-2 vs. 79 % uten IL-2), CLS (50 % vs. 25 %), smerter (75 % vs. 63 %), hypotensjon (43 % vs. 26 %) og perifer nevropati (14 % vs. 7 %).

Innsendt helseøkonomisk modell

Kostnader for følgende bivirkninger er inkludert: smerte, hypersensitivitet (f.eks. hypotensjon), kapillærlekkasjesyndrom, syns-/øyetoksisitet, perifer nevropati, pyreksi, oppkast, diaré og grad 3 eller 4 infeksjoner. Se kapittel 4.1.3.

Helsetap på grunn av bivirkninger er ikke inkludert.

Legemiddelverkets vurdering

Behandling med dinutuksimab beta gir i noen tilfeller alvorlige bivirkninger. Dette skjer hyppigere hos pasienter som får samtidig behandling med IL-2. IL-2 brukes ikke i norsk klinisk praksis.

Helsetap pga. bivirkninger er omtalt i kapittel 3.4.3 og kostnader pga. bivirkninger i kapittel 4.1.3.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt klinisk dokumentasjon

Livskvalitetsdata ble ikke samlet inn i de kliniske studiene av dinutuksimab beta.

Innsendt helseøkonomisk modell

Livskvalitetsdata i modellen er basert på eksterne kilder som er funnet i et litteratursøk. Aldersspesifikke livskvalitetsvekter for den generelle befolkningen (19, 20) er justert med et helsetap pga. nevroblastom. For helsetilstanden EFS er det lagt inn et helsetap på 12,5 % basert på en studie av Portwine et al. 2016 (21), og for helsetilstanden FS (failure state) et helsetap på 41,7 % basert på en studie av Barr et al. 1999 (22). Med en livskvalitetsvekt på 0,89 for den generelle befolkningen under 20 år, gir dette en nyttevekt på 0,78 for EFS og 0,52 for FS for denne aldersgruppen i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Det finnes ikke livskvalitetsdata fra kliniske studier med dinutuksimab beta, og dette er en svakhet ved tilgjengelig dokumentasjon.

Aldersspesifikke livskvalitetsdata for generell befolkning i innsendt modell er hentet fra Legemiddelverkets retningslinjer (15).

Nyttevekter for helsetilstandene i modellen er beregnet på samme måte som i innsendte modeller til NICE og SMC. NICE og SMC har ikke endret dette i egne analyser.

Behandling med dinutuksimab beta + isotretinoin gir flere bivirkninger enn når isotretinoin brukes alene. Siden helsetap på grunn av bivirkninger ikke er inkludert i modellen, kan QALY-gevinsten være overestimert i dinutuksimab beta-armen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

EUSA Pharma har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner dinutuksimab beta + isotretinoin med isotretinoin alene i behandling av pasienter med nevroblastom. Det er gjort separate analyser for pasienter med hhv. høyrisiko nevroblastom og R/R nevroblastom.

Legemiddelverket har mottatt tilsvarende helseøkonomiske modell som NICE i England og SMC i Skottland. Modellen er tilpasset med norske kostnader og norske dødelighetstabeller. Legemiddelverket har ikke gjort en grundig evaluering av innsendt modell, men har basert vurderingen på rapportene fra hhv. NICE(4) og SMC(5).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

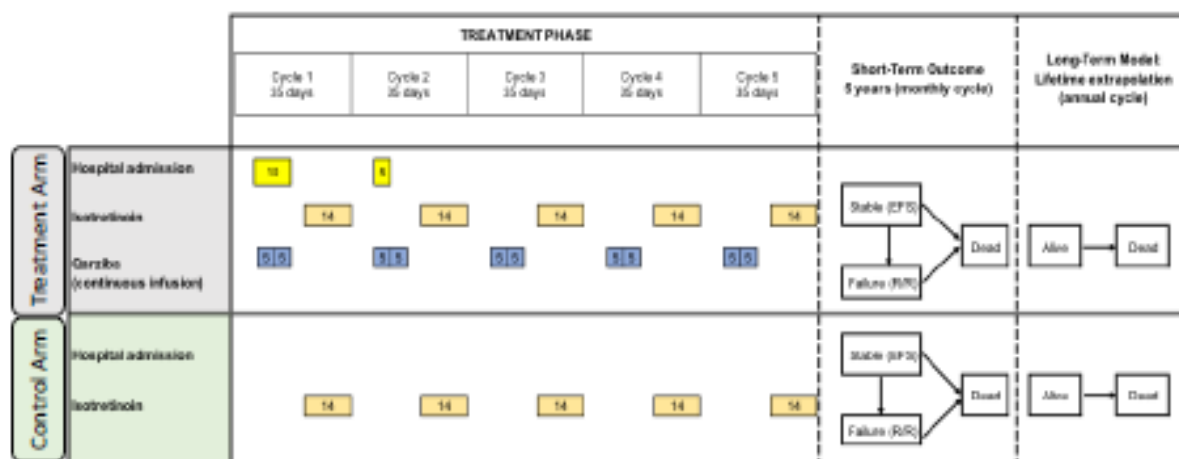
4.1.1 Modellbeskrivelse

Innsendt modell er en kohort-basert «partitioned survival» modell, med en kortsiktig modell (fram til tidspunkt for «kurasjon», satt til 5 år i basecase) og en langsiktig modell med livstidshorisont. Modellstrukturen er vist i Figur 2.

Modellen har tre helsetilstander:

- EFS (stable state) – pasienten er i live uten hendelse
- FS (failure state) – pasienten er i live med hendelse (tilbakefall, progresjon, ny kreft)
- Død

Pasientene går inn i modellen i EFS-helsetilstanden, og starter behandling med dinutuksimab beta + isotretinoin eller isotretinoin alene i maksimalt 5 runder. Fra EFS har pasienter risiko for hendelse eller død. Helsetilstanden FS er beregnet som forskjellen mellom OS og EFS, mens helsetilstanden død er beregnet som $1 - OS$. Modellsyklusen er 1 måned i kortsiktig modell og 1 år i langsiktig modell. Etter tidspunkt for «kurasjon», kan pasienter i EFS og FS kun flytte seg til helsetilstanden «død», siden pasienter ikke lenger kan få en hendelse etter dette tidspunktet i modellen.



Figur 2 Modellstruktur. Kilde: EUSA Pharma

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket viser til at modellstrukturen er vurdert å være relevant av NICE.

4.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et helsetjenesteperspektiv. Tidshorisont er 90 år, tilsvarende et livstidsperspektiv. Nytte og kostnader er diskontert med en rate på 4 % per år.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektiv og diskonteringsrate er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (15).

Retningslinjene vil om kort tid bli endret til at diskonteringsrate for nytte og kostnader skal være 4 % per år i de første 40 år i analysen, 3 % per år i år 40-75 og deretter 2 % per år, som beskrevet i Rundskriv R-109-2014 fra Finansdepartementet (23). Legemiddelverket har bedt EUSA Pharma om å oppdatere diskonteringsrate i analysen i tråd med dette.

4.1.3 Kostnader (input data)

Legemidler

Legemiddelkostnader for dinutuksimab beta (intervensjonsarm) og isotretinoin (begge armer) er inkludert.

Listepris (maks AUP, eks mva) for dinutuksimab beta (Qarziba) er NOK 84 044 per hetteglass (20 mg).

Et vektet gjennomsnittlig antall hetteglass per administrasjon, basert på andel pasienter i ulike kroppsoverflate-kategorier i de kliniske studiene (APN311-302 for høyrisiko pasienter og APN311-202 for R/R pasienter), er brukt til å beregne den totale legemiddelkostnaden. Svinn er inkludert.

Dette tilsvarer en total legemiddelkostnad for 5 runder dinutuksimab beta på 1,8 millioner NOK for en høyrisiko pasient og 2,5 millioner NOK for en R/R pasient.

Administrasjon, sykehusinnleggelse og premedisinering

Administrasjonskostnader for dinutuksimab beta er satt til 34 916 NOK (DRG 319) for infusjoner ved sykehusinnleggelse og 8 859 NOK (DRG 856M) for infusjon ved poliklinikk.

Premedisinering med analgetika (intravenøse opioider, ikke-opioide analgetika og gabapentin) mot nevropatiske smerter og med antihistaminer mot overfølsomhetsreaksjoner er nødvendig før hver infusjon av dinutuksimab beta. EUSA Pharma har antatt at kostnadene for premedisinering er inkludert i DRG-koder brukt for å beregne administrasjonskostnader.

Bivirkninger

Kostnader for følgende bivirkninger er inkludert: smerte, hypersensitivitet (f.eks. hypotensjon), kapillærlekkasjesyndrom, syns-/øyetoksisitet, perifer nevropati, pyreksi, oppkast, diaré og grad 3 eller 4 infeksjoner. Bivirkningsforekomst er hentet fra de kliniske studiene for hhv. dinutuksimab beta + isotretinoin (APN311-302, APN311-202) og isotretinoin alene (15). Enhetspriser er basert på DRG-koder.

Helsetilstander

I helsetilstanden EFS er det inkludert kostnader for legebesøk, sykehusinnleggelser og poliklinisk kontakt. Ressursbruk er basert på en studie av Rebholz et al 2011 (24), identifisert via et litteratursøk. Enhetspriser er basert på DRG-koder. Input-kostnad er 815 NOK per måned (9 777 NOK per år) for en pasient i EFS.

For pasienter som går over i helsetilstanden FS er det lagt inn kostnader for 1 år kjemoterapibehandling (topotekan, syklofosamid og filgrastim) med 5 dager innleggelse på sykehus per syklus. Dette tilsvarer en kostnad på 38 000 – 45 000 NOK avhengig av pasientens alder (dvs. kroppsoverflate og vekt). Etter kjemoterapibehandlingen er det brukt samme kostnad i FS som i EFS (815 NOK per måned).

For pasienter som dør før tidspunkt for "kurasjon" i modellen er det lagt inn en engangskostnad på NOK 264 216.

Legemiddelverkets vurdering

Pris for dinutuksimab beta er justert for avanseendring av 01-01-2019 i Legemiddelverkets analyse.

For administrasjon av dinutuksimab beta (intervensjonsarmen) sier norske kliniske eksperter at pasientene er innlagt på sykehus i ca. 11 dager per behandlingsrunde (dvs. 11 dager x 5 behandlingsrunder). For isotretinoin (komparatorarmen) skjer behandlingen poliklinisk. EUSA Pharma har brukt DRG-kode 319 «Svulster i nyrer og urinveier u/bk» for å beregne administrasjonskostnader når dinutuksimab beta gis på sykehus. Trimpunkt er 6 for DRG 319. I egne analyser har Legemiddelverket forenklet omregnet dette til en kostnad for 11 dager på sykehus ved å multiplisere DRG 319 med 11/6. I tillegg er kostnadsvekt for DRG 319 (0,716) og enhetspris (NOK 44 654) oppdatert i samsvar med ISF-regelverket for 2019.

For de øvrige kostnadene i modellen, har Legemiddelverket brukt de samme estimatene som i EUSA Pharmas analyser. Disse kostnadene er ikke validert av Legemiddelverket, og kan ikke uten videre brukes i andre metodevurderinger

Bivirkninger opptrer først og fremst i behandlingsfasen (dvs. i en periode på 5 måneder), og dette er relativt kort tid i en analyse med livstidsperspektiv. Bivirkningskostnader betyr derfor lite for resultatet.

Transportkostnader for reiser til og fra behandling og pasienters og pårørendes tidsbruk i forbindelse med behandlingen er ikke inkludert. Dette er kostnader som vil være høyere ved behandling med dinutuksimab beta enn ved behandling med isotretinoin alene.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecase analyse

Resultater fra EUSA Pharmas basecase for pasienter med hhv. høyrisiko neuroblastom og R/R neuroblastom er vist i tabellene under. Analysene er med dagens maksimalpris (maks AUP, eks. mva.) for legemidlene.

Tabell 10 Høyrisiko neuroblastom. Resultater fra EUSA Pharmas basecase. Per pasient. Diskonterte tall

	Dinutuksimab beta + isotretinoin	Isotretinoin	Differanse
Totale kostnader	2 281 549	442 703	1 838 847
Totale QALYs	11,5	9,0	2,5
Totale leveår	40,9	31,3	9,6
Merkostnad per vunnet QALY			733 696
Merkostnad per vunnet leveår			192 086

Tabell 11 R/R neuroblastom. Resultater fra EUSA Pharmas basecase. Per pasient. Diskonterte tall

	Dinutuksimab beta + isotretinoin	Isotretinoin	Differanse
Totale kostnader	2 473 354	422 493	2 050 861
Totale QALYs	7,2	3,3	3,9
Totale leveår	25,8	10,9	14,9
Merkostnad per vunnet QALY			525 381
Merkostnad per vunnet leveår			137 622

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på vurderingene i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse for pasientgruppen med høyrisiko nevroblastom. Forutsetningene er som i EUSA Pharmas analyse bortsett fra følgende:

- Effektdata for komparator er basert på 2014-data fra studien ANBL0032, og ikke 2010-data.
- Tidspunkt for «kurasjon» er satt til 10 år, og ikke 5 år.
- Administrasjonskostnader i dinutuksimab beta-armen er økt i tråd med at pasienter er innlagt på sykehus i 11 dager hver behandlingsrunde.
- Diskonteringsrate for nytte og kostnader er redusert fra 4 % til 3 % per år i år 40-75 og deretter til 2 % per år i resten av tidshorisonen.

I tillegg er pris for dinutuksimab beta justert for avanseendring av 01-01-2019, og administrasjonskostnader er oppdatert med DRG kostnadsvekt og enhetspris for 2019.

Resultater av Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 12 Høyrisiko nevroblastom. Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Per pasient. Diskonterte tall

	Dinutuksimab beta + isotretinoin	Isotretinoin	Differanse
Totale kostnader	2 720 556	466 154	2 254 403
Totale QALYs	12,3	10,4	1,9
Totale leveår	39,4	32,5	6,9
Merkostnad per vunnet QALY			1 181 918
Merkostnad per vunnet leveår			327 309

For pasientgruppen med R/R nevroblastom har Legemiddelverket ikke gjort en egen hovedanalyse. Legemiddelverket vurderer at det ikke er mulig å kvantifisere relativ effekt på bakgrunn av foreliggende kliniske data. Legemiddelverket har likevel utforsket hvordan noen endringer i input-data og forutsetninger i analysen til EUSA Pharma for pasienter med R/R nevroblastom påvirker kostnadseffektiviteten, se kapittel 4.2.3.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Høyrisiko nevroblastom

Legemiddelverket har gjort følgende sensitivitets- og scenarioanalyser:

Tabell 13 Scenarioanalyser høyrisiko nevroblastom

Analyse	Inkrementell		IKER (NOK)
	Kostnad	QALY	
Legemiddelverkets hovedanalyse	2 254 403	1,9	1 181 918
Tidspunkt for «kurasjon» 5 år	2 255 443	1,6	1 369 663
Tidspunkt for «kurasjon» 7 år	2 254 437	1,8	1 229 590
Tidshorisont 20 år	2 241 517	1,0	2 213 861

IKER = inkrementell kostnadseffektivitetsratio

En endring i tidspunkt for «kurasjon» fra 5 år i EUSA Pharmas basecase til 10 år i Legemiddelverkets analyse, reduserer IKER i høyrisiko subgruppe og øker IKER i R/R subgruppe (se under). Disse resultatene er kontraintuitive. Dette påpekes også av SMC.

Redusert tidshorisont fra livstid til 20 år gir en stor økning i IKER. Dette indikerer at mye av gevinsten i modellen kommer etter 20 år. Siden langtidseffekten er estimert basert på begrensede kliniske data, understreker dette usikkerheten i analysen.

R/R nevroblastom

Legemiddelverket har ikke gjort en egen hovedanalyse for pasienter med R/R nevroblastom.

Legemiddelverket har likevel utforsket hvordan noen endringer i input-data og forutsetninger i analysen til EUSA Pharma for pasienter med R/R nevroblastom påvirker kostnadseffektiviteten, se tabellen under.

Tabell 14 Scenarioanalyser R/R nevroblastom

Analyse	Inkrementell		IKER (NOK)
	Kostnad	QALY	
EUSA Pharma basecase	2 050 861	3,9	525 381
1. Administrasjonskostnader endret som i Legemiddelverkets hovedanalyse for høyrisiko nevroblastom, se kap. 4.2.2	2 465 670	3,9	631 645
2. 1 + Tidsavhengig diskonteringsrate	2 469 522	4,1	596 600
3. 1 + 2 + Tidspunkt for «kurasjon» 10 år	2 475 156	3,3	754 178
4. 1 + 2 + 3 + Tidshorisont 20 år	2 458 264	2,2	1 120 138
5. 1 + 2 + 3 + input-data for effekt fra APN311-202 og -303	2 492 154	1,1	2 270 636

IKER = inkrementell kostnadseffektivitetsratio

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen for pasienter med høyrisiko neuroblastom er merkostnad for dinutuksimab beta + isotretinoin sammenlignet med isotretinoin, med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks. mva):

1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

0,3 millioner NOK per vunnet leveår

For pasienter med R/R neuroblastom har Legemiddelverket ikke gjort en egen hovedanalyse.

Legemiddelverket vurderer at det ikke er mulig å kvantifisere relativ effekt på bakgrunn av foreliggende kliniske data.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Om lag 2-5 barn med høyrisiko eller R/R nevroblastom vil være aktuelle for behandling med Qarziba (dinutuksimab beta) hvert år i Norge. I budsjettberegningene har Legemiddelverket antatt 4 pasienter per år. Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Qarziba (dinutuksimab beta) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemiddel i de første fem årene, er presentert i Tabell 15. Dette gjelder for situasjonen der Qarziba (dinutuksimab beta) besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 16.

Tabell 15 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Qarziba og konkurrerende legemiddel den neste femårs-perioden – dersom Qarziba tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Qarziba (dinutuksimab beta) + isotretinoin	4	4	4	4	4
Isotretinoin	0	0	0	0	0

Tabell 16 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Qarziba og konkurrerende legemiddel den neste femårs-perioden – dersom Qarziba IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Qarziba (dinutuksimab beta) + isotretinoin	0	0	0	0	0
Isotretinoin	4	4	4	4	4

5.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT

Legemiddelverket har tatt hensyn til dosering, behandlingsvarighet, overlevelse og kostnader som estimert i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelkostnader per pasient per år (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) er beregnet til:

- 2 186 413 NOK for dinutuksimab beta + isotretinoin
- 3 439 NOK for isotretinoin

Legemiddelkostnad inkludert kostnad for administrasjon per pasient per år er beregnet til:

- 2 772 571 NOK for dinutuksimab beta + isotretinoin
- 5 136 NOK for isotretinoin

Behandlingen består av 5 etterfølgende runder, og hver behandlingsrunde er 35 dager.

Behandlingsperioden er derfor under 6 måneder totalt.

5.3 BUDSJETTVIRKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av Qarziba ved nevroblastom som følge av hhv. kun legemiddelkostnader (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) og av legemiddelkostnader inkludert kostnad for administrasjon er vist i tabellene under.

Tabell 17 Forventet budsjettvirkning for spesialisthelsetjenesten – kun legemiddel

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Qarziba (dinutuksimab beta) anbefalt tatt i bruk	8 745 652	8 745 652	8 745 652	8 745 652	8 745 652
Qarziba (dinutuksimab beta) IKKE anbefalt tatt i bruk	13 756	13 756	13 756	13 756	13 756
Budsjettvirkning av anbefaling	8 731 896	8 731 896	8 731 896	8 731 896	8 731 896

Tabell 18 Forventet budsjettvirkning for spesialisthelsetjenesten – legemiddel og administrasjon

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Qarziba (dinutuksimab beta) anbefalt tatt i bruk	11 090 284	11 090 284	11 090 284	11 090 284	11 090 284
Qarziba (dinutuksimab beta) IKKE anbefalt tatt i bruk	20 544	20 544	20 544	20 544	20 544
Budsjettvirkning av anbefaling	11 069 740	11 069 740	11 069 740	11 069 740	11 069 740

Kostnadene utover kostnader for legemiddel og administrasjon vurderes å være ubetydelige. Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett og for helse- og omsorgstjenesten samlet er derfor ikke beregnet.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med dinutuksimab beta (Qarziba) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 11 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

For pasienter med høyrisiko nevroblastom er dokumentasjon for sikkerhet og effekt basert på studien APN311-302. Dette er en åpen, fase 3 studie som sammenlignet dinutuksimab beta + isotretinoin med og uten IL-2. Studien inkluderte 406 pasienter med høyrisiko nevroblastom som hadde fått induksjonsterapi og konsolidering. EFS ved 3 år (primært utfallsmål) var 56 % i gruppen som ikke fikk IL-2. OS ved 3 år og 5 år var hhv. 69 % og 63 % i samme gruppe. IL-2 brukes ikke i norsk klinisk praksis. Median EFS og OS er ikke nådd. For å finne relativ effekt av dinutuksimab beta + isotretinoin versus isotretinoin alene hos pasienter med høyrisiko nevroblastom har EUSA Pharma gjort en justert indirekte sammenligning (MAIC) av data fra APN311-302 og isotretinoin-armen i studien ANBL0032. Analysen indikerer at tillegg av dinutuksimab beta forbedrer EFS og OS sammenlignet med isotretinoin alene. I Legemiddelverkets hovedanalyse for pasienter med høyrisiko nevroblastom, var gjennomsnittlig mereffekt av dinutuksimab beta + isotretinoin sammenlignet med isotretinoin alene 1,9 QALY per pasient.

For pasienter med R/R nevroblastom er dokumentasjon for sikkerhet og effekt basert på studiene APN311-202 og APN311-303 (compassionate use program, retrospektiv analyse). I den helseøkonomiske analysen brukes data fra APN311-202. Dette er en enkeltarmet, prospektiv observasjonsstudie, med få pasienter (N = 44) og foreløpig kort oppfølgingstid. OS ved 3 år var 42 % for relapserende pasienter og 63 % for refraktære pasienter. Relativ effekt av dinutuksimab beta + isotretinoin versus isotretinoin alene er basert på en ikke-justert indirekte sammenligning med historisk kontroll. Det er sannsynliggjort at dinutuksimab beta + isotretinoin har en mereffekt sammenlignet med isotretinoin alene, men størrelsen på mereffekten kan ikke kvantifiseres. Videre er det uklart om pasientene i APN311-202 er representative for pasienter med R/R nevroblastom som er aktuelle for behandling med dinutuksimab beta i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

I den helseøkonomiske analysen er det lagt inn kostnader for legemiddelbehandling, administrasjon av legemiddel, bivirkninger og oppfølging ved stabil sykdom, ved tilbakefall og i livets slutfase.

Med listepris for dinutuksimab beta (maks AUP eks. mva.), er merkostnad for legemiddel per pasient om lag 1,7 millioner NOK hvis dinutuksimab beta legges til behandling med isotretinoin. Gjennomsnittlig diskontert totalkostnad er ca. 2,7 millioner NOK for dinutuksimab beta + isotretinoin og 0,5 millioner NOK for isotretinoin alene i Legemiddelverkets hovedanalyse, dvs. en merkostnad på 2,3 millioner NOK per pasient ved å legge til dinutuksimab beta. Kostnader for legemidler, administrasjon på sykehus og bivirkninger er høyere i intervensjonsarmen, mens kostnader for oppfølging ved tilbakefall er lavere.

Merkostnad for dinutuksimab beta + isotretinoin sammenlignet med isotretinoin alene, er 1,2 millioner NOK per vunnet QALY for pasienter med høyrisiko nevroblastom i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 43 QALY for høyrisiko neuroblastom og ca. 57 QALY for R/R neuroblastom.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Dinutuksimab beta-studiene har metodologiske svakheter, som åpent studiedesign, ingen kontrollarm uten dinutuksimab beta og mangelfullt definerte utfallsmål. Videre er data umodne og oppfølgingstiden er foreløpig ikke lang nok til å avgjøre om behandlingseffekten vil vedvare over tid. Det er sannsynliggjort at dinutuksimab beta forsinker tilbakefall og dermed forlenger OS, men det er ikke dokumentert om dinutuksimab beta hindrer tilbakefall på lang sikt. Relativ effekt er basert på indirekte sammenligninger med historiske kontroller, hhv ved bruk av MAIC for høyrisiko neuroblastom og ved en naiv sammenligning for R/R neuroblastom. Begge disse analysene har begrensninger. Ved R/R neuroblastom mener Legemiddelverket at det ikke er mulig å kvantifisere relativ effekt på bakgrunn av foreliggende data. Det er også uklart om pasientene i APN311-202 er representative for pasienter med R/R neuroblastom som er aktuelle for behandling med dinutuksimab beta i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket estimerer at budsjettvirkningen for sykehusenes ved å ta i bruk dinutuksimab beta i behandling av høyrisiko og R/R neuroblastom vil være om lag 11 millioner NOK per år i år fem.

Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom:

Prioriteringsmeldingen sier at det ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenliknet med andre tiltak (2).

Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand (3). Disse er som følger:

1. Særskilt liten pasientgruppe:
 - a) Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
 - b) Mindre enn cirka 50 pasienter i Norge per legemiddel
2. Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.
3. Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenliknet med standard behandling.

Høyrisiko og R/R neuroblastom er svært alvorlig (APT hhv. 43 og 57 QALY) og pasientgruppen er særskilt liten (2-5 pasienter per år i Norge). Forventet nytte av behandling med dinutuksimab beta er usikker, men kan være rundt 2 vunnet QALY.

Statens legemiddelverk, 06-05-2019

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Kirsti Hjelme
saksutreder

REFERANSER

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn: Helsedirektoratet; 01/2017 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/690/IS-2586-Nasjonalt-handlingsprogram-for-kreft-hos-barn.pdf>].
2. Meld. St. 34 (2015–2016). Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering 2016 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>].
3. Notat 13.12.2017 - Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand: Statens legemiddelverk; [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/notat%20om%20ordning%20av%20særskilt%20små%20pasientgrupper-.pdf>].
4. Technology appraisal guidance [TA538]: Dinutuximab beta for treating neuroblastoma: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta538/evidence>].
5. SMC Advice on new medicines: dinutuximab beta 4.5mg/mL concentrate for solution for infusion (Qarziba®): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2018 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3851/dinutuximab-beta-quarziba-final-oct-2018.pdf>].
6. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(2):289-97.
7. Preparatomtale Qarziba [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qarziba-epar-product-information_no.pdf].
8. Beslutning om unntak for bruk under metodevurdering: GD2-antistoff - høy risk neuroblastom hos barn: Nye Metoder; [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Unntak-%20gruppeniv%C3%A5/GD2-antistoff.%20Neuroblastom%20hos%20barn.pdf>].
9. Unituxin - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union: European Medicines Agency (EMA); 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-unituxin-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf].
10. Peinemann F, van Dalen EC, Enk H, Berthold F. Retinoic acid postconsolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(8).
11. Qarziba: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency (EMA); 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dinutuximab-beta-apeiron-epar-public-assessment-report_en.pdf].

12. Unituxin: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency (EMA); 2015 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/unituxin-epar-public-assessment-report_en.pdf.
13. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(14):1324-34.
14. Ladenstein R, Potschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1617-29.
15. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler: Statens legemiddelverk; 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>.
16. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(12):1617-29.
17. Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, Dau D, Manzitti C, Conte M, et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(16):2835-42.
18. Laverdiere C, Liu Q, Yasui Y, Nathan PC, Gurney JG, Stovall M, et al. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(16):1131-40.
19. Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scandinavian journal of public health*. 2012;40(2):115-25.
20. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.
21. Portwine C, Rae C, Davis J, Teira P, Schechter T, Lewis V, et al. Health-Related Quality of Life in Survivors of High-Risk Neuroblastoma After Stem Cell Transplant: A National Population-Based Perspective. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(9):1615-21.
22. Barr RD, Simpson T, Whitton A, Rush B, Furlong W, Feeny DH. Health-related quality of life in survivors of tumours of the central nervous system in childhood--a preference-based approach to measurement in a cross-sectional study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1999;35(2):248-55.
23. Rundskriv R-109-2014 Finansdepartementet; [Available from: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstying/rundskriv/faste/r_109_2014.pdf.
24. Rebholz CE, Reulen RC, Toogood AA, Frobisher C, Lancashire ER, Winter DL, et al. Health care use of long-term survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer

Survivor Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(31):4181-8.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med isotretinoin.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studie APN311-302 for høyrisiko nevroblastom og APN311-202 for R/R nevroblastom.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre¹¹. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)¹² og Burström et al (2001)¹³. **Feil! Fant ikke referanse kilden.** viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_A - P_A$

¹¹ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹² Sun S, Irestig R, Burström B, Beijer U, Burström K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

¹³ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

Tabell 19 Beregnet alvorlighetsgrad

		Høyrisiko	R/R
Alder	A	3,68	6,1
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{sA}	66,6	63,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	23,9	7,0
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	42,7	56,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 43 QALY for høyrisiko nevroblastom og ca. 57 QALY for R/R nevroblastom.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)¹⁴.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

¹⁴ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 20 : Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

15 April 2019

EUSA Pharma welcomes the acknowledgement that high risk (HR) and relapse/refractory (R/R) neuroblastoma is a severe condition, affecting a small number of patients in Norway. Indeed, because of the severity of the condition there is a high unmet need for treatments with curative intent that increases survival benefits in H/R and R/R patients and reduces the overall burden to patients and carers.

We would like to highlight our position on two issues, namely uncertainty with long term data and the use of 2010 vs. 2014 data for the comparator arm in the HR population.

EUSA Pharma acknowledges that the benefits of dinutuximab beta in HR and R/R neuroblastoma is uncertain beyond the long-term follow up in the trials. We would however like to emphasize that within the context of oncology trials for new treatments, the length of data for dinutuximab beta is considerable in the HR population (6.8 years), and only slightly shorter in the R/R population (44 months). Waiting for certainty on long-term outcomes from clinical studies is not realistic against the background of a rare disorder where the patient pool is small and likely to continue to decrease due to the life-threatening nature of the disease and current lack of licensed and reimbursed treatment options that extend survival. There are also difficulties with obtaining long-term data beyond the duration of the clinical trials (5 years for the HR population and 3 years for the R/R population) and EUSA Pharma explored the feasibility of collecting and using data beyond the duration of the study for the HR population with the relevant stakeholders and the National Institute for Health and Care Excellence to address the long-term benefit with dinutuximab beta. However, the feasibility of collecting data beyond the existing 6.8 years to address the uncertainties in the economic evaluation was limited due to the factors mentioned above. EUSA Pharma continues to explore the feasibility of presenting longer term data for the R/R group, but currently a decision on dinutuximab beta's benefits and cost-effectiveness can only be made based on the existing data, which is considerable in the HR population (6.8 years), and in the R/R population (44 months).

Whilst EUSA Pharma understands that the most recent 2014 data is preferred by the Norwegian Medicines Agency we would like to reiterate that in contrast to the 2014 data, the 2010 data is more reliable and less biased not only because it was based on a pre-specified analysis and no cross-over was allowed, but also because the 2014 data was only ever presented as a Kaplan Meier curve in an abstract during the NICE appraisal which means that EUSA Pharma did not have access to the data and supporting information and therefore was not able to ascertain the validity and reliability thereof. The 2014 data also becomes more uncertain and less valid due to the smaller sample size (compared to the 2010 data) and unrecorded post-study therapies. We disagree with the statement that 4 patients crossing over would have a small effect as the model is very sensitive to long-term outcomes. Given the potential bias and uncertainty on the validity of the 2014 data and the sensitivity of the model to the long-term outcomes, we would be cautious about using only the 2014 dataset for decision making. At the very most, the 2014 data may be equally clinically relevant as the 2010 dataset but has much more bias and uncertainty.

Thank you for your time in considering our comments.

Kind Regards

EUSA Pharma