

Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af dinutuximab beta til behandling af højrisiko-neuroblastom

| | |
|-----------------------|---|
| Handelsnavn | Qarziba |
| Generisk navn | Dinutuximab beta |
| Firma | EUSA Pharma (UK) Ltd |
| ATC-kode | L01XC |
| Virkningsmekanisme | Humaniseret monoklonalt IgG1-antistof, anti-GD2-antistof |
| Administration/dosis | 4,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Kontinuerlig infusion i de første 10 dage i hver behandlingsserie med en daglig dosis på 10 mg/m ² . |
| EMA indikation | Behandling af højrisiko-neuroblastom hos patienter \geq 12 måneder, der tidligere har fået induktionskemoterapi og opnået mindst et delvist respons, efterfulgt af myeloablative behandling og stamcelletransplantation, samt patienter med relaps eller refraktært neuroblastom med eller uden følgesygdomme i anamnesen. Før behandling af recidiverende neuroblastom skal alle aktivt progressive sygdomme stabiliseres ved andre egnede foranstaltninger. |
| Godkendelsesdato | 16 oktober 2018 |
| Offentliggørelsesdato | 16 oktober 2018 |
| Dokumentnummer | 28084 |
| Versionsnummer | 1.0 |

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1.

Indhold

| | | |
|-----|---|----|
| 1 | Formål..... | 4 |
| 2 | Baggrund..... | 4 |
| 2.1 | Nuværende behandling af HR-NBL..... | 5 |
| 2.2 | Dinutuximab beta | 6 |
| 3 | Klinisk spørgsmål | 6 |
| 3.1 | Valg af effektmål..... | 7 |
| 4 | Litteratursøgning | 9 |
| 5 | Databehandling/analyse..... | 10 |
| 6 | Andre overvejelser | 11 |
| 7 | Referencer | 11 |
| 8 | Bilag 1: Fagudvalgets sammensætning | 12 |

Forkortelser

| | |
|---------|---|
| DBCR: | Dansk Børnecancer Register |
| EC: | Europa Kommissionen |
| EFS: | <i>Event-free-survival</i> , hændelsesfri overlevelse |
| EMA: | <i>European Medicines Agency</i> |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| GD2: | Disialogangliosid 2 |
| HR-NBL: | <i>High-risk neuroblastoma</i> , højrisiko neuroblastom |
| IgG1: | Immunglobulin G i subklassen 1 |
| IL: | Interleukin |
| MDD: | <i>Minimal disseminated disease</i> , minimal dissemineret sygdom |
| MYCN: | Genetisk markør, N-myc proto-oncogene protein |
| NBL: | Neuroblastom |
| OS: | <i>Overall survival</i> , dvs. samlet overlevelse |
| PICO: | Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål) |
| SAE: | <i>Serious Adverse Event</i> , alvorlig uønsket hændelse |
| SD: | Standardafvigelse |
| SIOPEN: | <i>International Society of Pediatric Oncology</i> |
| SMD: | <i>Standardized Mean Difference</i> |

1 Formål

Protokollen har til formål at definere hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst med henblik på at vurdere den kliniske merværdi af dinutuximab beta (Qarziba) til behandling af højrisiko-neuroblastom (HR-NBL). I protokollen defineres population (herunder subpopulationer), komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning for dinutuximab beta modtaget den 6. september 2018.

Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal i den endelige ansøgning besvares for dinutuximab beta, så vidt muligt med en komparativ analyse for både absolutte og relative værdier for de angivne populationer og i de angivne måleenheder (se afsnit 3.1, tabel 1). Ansøger bedes også besvare de angivne øvrige overvejelser (beskrevet i punkt 6). Litteratursøgning og databehandling skal udføres som beskrevet i protokollen. Den endelige ansøgning skal indeholde informationer i henhold til Medicinrådets ansøgningsskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside.

2 Baggrund

Neuroblastom (NBL) er den hyppigste kræftsvulstform uden for hjernen hos børn, men alligevel er det en yderst sjælden sygdom, der hvert år rammer 8-10 børn i Danmark [1,2]. Neuroblastom rammer fortrinsvis små børn: cirka halvdelen af alle tilfælde optræder hos børn yngre end to år.

Sygdommen opstår som en ondartet svulst udgående fra nerveceller i binyremarven eller sympatiske ganglieceller (neuralkammen) lokaliseret langs hvirvelsøjlen, der primært optræder i bughulen (ca. 65 % af alle tilfælde), brysthulen, bækkenet eller halsen, hvorfra den kan spredes. Oftest vil sygdommen udgå fra nerveceller i binyrerne [3].

De første symptomer på NBL er ofte vage, hvilket gør diagnosen vanskelig, men sygdommen kan i de tidlige stadier vise sig som en svulst og/eller tumortryksymptomer afhængig af tumorlokalisering. NBL metastaserer tidligt, og sygdommen vil derfor inden diagnose kunne sprede sig til andre dele af kroppen herunder lever, knogler og knoglemarv, hvor symptomer som træthed, tab af appetit, feber og ledsmerter er almindelige. På diagnosetidspunktet ses metastaser i cirka 50-60 % af tilfældene [2,4]. Median diagnosealder er 17 måneder [3,5].

Mulighederne for helbredelse er gode, specielt hos børn under 18 mdr. og ved mere lokaliseret sygdom samt fravær af specifikke genetiske forandringer i NBL-svulsten, idet disse patienter har mindre risiko for sygdomstilbagefald efter optimal behandling (såkaldte Low-Risk eller Intermediate-Risk NBL-patienter) [6].

Omkring 50 % af børn med NBL klassificeres som højrisiko NBL (HR-NBL)-patienter ved diagnosetidspunktet. Disse karakteriseres af dissemineret sygdom og/eller specifikke genetiske risikofaktorer (f.eks. MYCN oncogen amplifikation, som er en genetisk markør for højrisikosygdom), der medfører stor risiko for sygdomstilbagefald. Som følge af et internationalt behandlingssamarbejde i International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma (SIOPEN), med udvikling af de mest optimale multimodale terapielementer (til dels via kliniske lodtrækningsforsøg), er der opnået øget overlevelse for patienter med HR-NBL (ca. 60 %). Samarbejdet har blandt andet omfattet behandling af den resterende sygdom (minimal disseminated disease, MDD) med immunterapi med anti-disialogangliosid 2 (GD2)-antistofbehandling rettet specifikt mod NBL-celler.

Oftest lykkes det i første omgang at fjerne al detekterbar HR-NBL-sygdom ved anvendelse af intensiv kemoterapi, kirurgisk resektion af primær tumor, højdosis kemoterapi med stamcellestøtte samt stråleterapi

mod primær tumorlokalisering [7], hvilket sammenholdt med HR-NBL-sygdomsprognosen understreger, at optimering af behandling af MDD er særdeles vigtig for at forhindre sygdomstilbagefald hos børn med HR-NBL.

Der diagnosticeres op mod 10 nye tilfælde af NBL i Danmark pr år. Heraf tilhører omkring halvdelen HR-NBL-gruppen [1,2]. Fagudvalget vurderer derfor, at ca. 5 børn udvikler HR-NBL i Danmark årligt og vil kunne have gavn af immunterapi med anti-GD2-antistof (dinutuximab beta). Denne gruppe omfatter også det fåtal af relapstilfælde, hvor sygdommen fra starten var lokaliseret (dvs. Low-Risk eller Intermediate-Risk NBL-patienter), og som tilbydes såkaldt sekundær HR-NBL-behandling. Hvert barn skal have fem behandlinger med stoffet, der gives som en kontinuerlig infusion over 10 dage. Dvs., at fagudvalget forventer at skulle gennemføre 20-25 behandlinger om året over 200-250 behandlingsdage.

Sygdommen og behandlingen påvirker børnene såvel som deres familier i betydelig grad, idet de undervejs i de intensive og langvarige (ca. 18 mdr.) multimodale behandlinger gennemgår komplicerede hospitalsindlæggelser. Der ses under behandlingen af HR-NBL væsentlig nedsat livskvalitet i form af bl.a. stress og depression i familierne. De væsentligste senfølger efter HR-NBL-behandling omfatter bl.a. høretab, organdysfunktion (herunder af hjerte, nyre og bevægeapparat), sterilitet, hormondysfunktion med nedsat vækst og forsinket pubertet med risiko for permanent invaliditet, sekundære maligniteter eller sent tilbagefald af NBL [4].

2.1 Nuværende behandling af HR-NBL

Diagnostik, behandling og opfølgende kontrol af HR-NBL er samlet på landets fire børnekræftafdelinger på henholdsvis Aalborg Universitetshospital, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital, Skejby samt Rigshospitalet. De fire børnekræftafdelinger deltager i det internationale NBL-forsøgsprogram initieret af SIOOPEN Research Network i 2002. Indtil 2009 omfattede standard vedligeholdelsesbehandlingen af HR-NBL (se nedenfor) alene 6 mdrs. behandling med A-vitaminsyre (isotretinoin), hvorefter SIOOPEN introducerede immunterapi, og alle børn i Danmark med HR-NBL er siden 2013 tillige blevet behandlet mod MDD med anti-GD2-antistof (dinutuximab) efter en SIOOPEN-behandlingsprotokol kaldet HR-NBL (aktuel version 1.8) [7].

Behandling efter SIOOPEN HR-NBL 1.8 protokollen kan inddeles i tre faser:

Fase 1: Remissions-induktionsbehandling med intensiv kemoterapi. Den hyppigst anvendte induktionsterapi (COJEC) omfatter dosisintensive cykli af cisplatin, vincristin, carboplatin, etoposid og cyclofosamid. Efter respons på kemoterapi forsøges oftest kirurgisk resektion af primærtumoren og dernæst foretages stamcellehøst.

Fase 2: Konsolidering af den opnåede remission med myeloablative kemoterapi efterfulgt af autolog stamcellereinfusion. Dernæst gives strålebehandling mod sædet for primær tumor for at nedsætte risikoen for, at tumoren kommer igen det samme sted.

Fase 3: Vedligeholdelsesbehandling rettet mod MDD for at minimere risikoen for sygdomstilbagefald vha. immunterapi med anti-GD2-antistof (evt. suppleret med interleukin-2 (IL-2), alternerende med differentieringssterapi med A-vitaminsyre (isotretinoin)).

Behandling med anti-GD2-antistof og isotretinoin kan kombineres med IL-2, der stimulerer patientens eget immunforsvar. IL-2 kan forstærke virkningen af immunterapien, men stoffet kan give meget alvorlige bivirkninger. Pga. det sidste anbefaler SIOOPEN aktuelt ikke, at antistof som standard kombineres med IL-2.

2.2 Dinutuximab beta

Dinutuximab beta, det aktive stof i Qarziba, er et humaniseret monoklonalt IgG1-antistof rettet mod kulhydratdelen af molekylet disialogangliosid 2 (GD2), som er overudtrykt på neuroblastomceller. Det er vist *in vitro*, at dinutuximab beta inducerer komplementafhængig cytotoxicitet og antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet i neuroblastomcellelinjer, der eksprimerer GD2 [5]. Behandlingseffekt er endvidere dokumenteret i et klinisk randomiseret studie med et tilsvarende antistof (Ch 14.18, Unituxin) [8]. I 2017 blev markedsføringsgodkendelsen for Unituxin trukket tilbage, idet producenten ikke kunne opfylde markedsbehovet i Europa. Fagudvalget har klinisk erfaring med brug af Unituxin ifm. SIOPEN-behandlingsprotokollen. Fagudvalget finder den præcise forskel mellem de to præparater (Unituxin og Qarziba) uklar, hvorfor fagudvalget har bedt om en uddybning heraf jf. punkt 6: Andre overvejelser.

Behandling med dinutuximab beta består af fem på hinanden følgende behandlingsserier, hvor hver serie varer 35 dage. Den individuelle dosis bestemmes ud fra legemsoverfladeareal og skal samlet være på 100 mg/m² pr. serie. Den anbefalede doseringsmetode er kontinuerlig infusion over de første 10 dage i hver behandlingsserie (samlet 240 timer) med en daglig dosis på 10 mg/m². Lægemidlet er til intravenøs infusion, via et perifert eller centralt venekateter og må kun administreres under supervision af en læge med erfaring inden for onkologisk behandling.

Qarziba er indiceret til behandling af HR-NBL hos patienter ≥ 12 måneder, der tidligere har fået induktionskemoterapi og opnået i det mindste et delvist respons, efterfulgt af myeloablative behandling og stamcelletransplantation, samt patienter med relaps eller refraktært neuroblastom med eller uden følgesygdomme i anamnesen. Før behandling af recidiverende NBL skal alle aktivt progressive sygdomme stabiliseres ved andre egnede foranstaltninger. Hos patienter med relaps/refraktær sygdom i anamnesen og hos patienter, som ikke har opnået fuldstændigt respons på primær behandling, skal behandling, ifølge produktresuméet, kombineres med IL-2. Qarziba er det første immunterapi-lægemiddel i Europa til behandling af HR-NBL. Lægemidlet har ”orphan drug”-betegnelse ved EMA og har på ansøgningstidspunktet i Medicinrådet modtaget EC-markedsføringsgodkendelse udstedt under såkaldt ’særlige omstændigheder’¹ [5].

3 Klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi af dinutuximab beta alternerende med isotretinoin til patienter med HR-NBL samt patienter med relaps og refraktær neuroblastom?

Population

Patienter ≥ 12 måneder med HR-NBL*, der tidligere har fået induktionskemoterapi, og som minimum har opnået et delvist respons efterfulgt af kirurgi, myeloablative kemoterapi, autolog stamcelletransplantation og stråleterapi (fase 1 og 2 af førstelinjebehandlingen jf. afsnit 2.1).

* Ved HR-NBL forstås diagnosticering i henhold til SIOPEN 1.8 behandlingsprotokollen.

¹ Dette betyder, at den virksomhed, der markedsfører Dinutuximab beta, skal overvåge sikkerheden gennem et patientregister og fremlægge årlige opdateringer. Virksomheden skal også gennemføre undersøgelser for at fremskaffe flere oplysninger om, hvordan kroppen behandler lægemidlet, og hvordan immunsystemet reagerer på lægemidlet. Virksomheden skal fremlægge resultaterne af et studie, der undersøger effekten af at give Dinutuximab beta sammen med IL-2. Derudover skal virksomheden indberette 5 års-overlevelsesserater for de patienter, der har deltaget i undersøgelserne [5].

Derudover definerer fagudvalget følgende *subpopulationer*:

- Ikke-tidligere antistofbehandlede patienter med relaps og refraktær NBL
- Tidligere antistofbehandlede patienter med relaps NBL.

Begge populationer er definerede i henhold til EMA's markedsføringsgodkendelse. Fagudvalget finder dog, at klinisk praksis afspejler den mest aktuelle HR-NBL SIOPEN-behandlingsprotokol, som bl.a. indbefatter behandling af patienter < 12 måneder med MYCN-amplifikation. **Derfor ønsker fagudvalget også at se datagrundlaget for patienter < 12 måneder samt begrundelse for aldersafgrænsningen.**

Intervention

Dinutuximab beta 10 mg/m²/dag som kontinuerlig intravenøs infusion over 10 dage i en 5-ugers-behandlingsserie alternerende med isotretinoin (13-cis-RA) i doser i henhold til behandlingsprotokol.

For subpopulationer:

Dinutuximab beta 10 mg/m²/dag som kontinuerlig intravenøs infusion over 10 dage i en 5-ugers-behandlingsserie alternerende med isotretinoin (13-cis-RA) i doser i henhold til behandlingsprotokol. I tillæg kan gives subkutan IL-2, som aktuelt ikke er standardbehandling, hvorfor fagudvalget beder om en uddybning af dosering (jf. afsnit 6: Andre overvejelser).

Fagudvalget vurderer, at patienter har en gennemsnitligt legemsoverflade på 0,6 til 0,8 m².

Komparator

Der findes ingen relevant komparator til dinutuximab beta, idet den nuværende standardbehandling siden 2013 har omfattet inklusion i SIOPEN-behandlingsprotokollen. Dinutuximab beta skal derfor sammenlignes med historiske kontrolldata, hvor patienter blev behandlet med isotretinoin. En prospektiv forsøgs-sammenligning med placebo under hensyntagen til populationen og sygdommens alvorlighed anses for uetisk.

Effektmål

Samlet overlevelse (OS, overall survival, opgjort som rate)

Hændelsesfri overlevelse (EFS, event-free survival)

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)

Livskvalitet

3.1 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Begrundelsen er uddybet i det efterfølgende afsnit.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål for alle populationer (jf. ovenstående populationsbeskrivelse). Fagudvalget ønsker også at se datagrundlaget for subpopulationer samt patienter < 12 måneder samt begrundelse for aldersafgrænsningen.

| Effektmål* | Vigtighed | Kategori | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskelle |
|---|-----------|--|--|--------------------------------------|
| Samlet overlevelse (OS, overall survival) | Kritisk | <i>Overlevelse</i> | OS-rate ved 5 år | 5 % absolut forskel |
| Hændelsesfri overlevelse (EFS, event-free survival) | Kritisk | <i>Overlevelse</i> | Andel patienter, der er hændelsesfri ved 3 år | Statistisk signifikant forbedring*** |
| Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)** | Kritisk | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Antal patienter | 5 % absolut forskel |
| Livskvalitet | Vigtig | <i>Helbredsrelateret livskvalitet</i> | Ændring over tid i livskvalitetsmåleinstrument | 0,5 SD absolut forskel |

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

** Derudover ønskes en opgørelse af hændelsestyperne med henblik på at vurdere hændelsernes alvorlighed og håndterbarhed, samt en opgørelse af alle SARs (serious adverse reactions), som er vurderet kausalt relateret til dinutuximab beta.

*** Sammenlignet med historiske kontroller, som har modtaget behandling med isotretinoin.

For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes, såfremt datagrundlaget tillader det, både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de angivne effektmål.

Tidshorisont

Den samlede kliniske merværdi af dinutuximab beta baseres, med udgangspunkt i den indsendte foreløbige ansøgning, på en beregning af effekt ved 5 år. Såfremt der ikke eksisterer data med denne tidshorisont, ønskes en så lang opfølgningstid som muligt for hvert effektmål. Længst mulig opfølgningstid er valgt som tidsenhed for alle effektmål for at afspejle langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (*overall survival, OS*)

Lægemidlets kurative effekt er det vigtigste mål for behandling af HR-NBL, hvorfor effektmålet OS vægtes som kritisk. OS-raten giver et estimat af hvor mange, som er i live ved f.eks. 5 år. Fagudvalget finder OS-raten ved 5 år kritisk, idet behandling med kurativt sigte er det ultimative og primære behandlingsmål.

På baggrund af det tilgængelige datagrundlag (historiske kontrolldata samt studieforsøget med Unituxin [8]) accepterer fagudvalget en mindste klinisk relevant forskel på 5 % som klinisk relevant for patientpopulationen, i henhold til andre kræftsygdomme med dårlig prognose vurderet af Medicinrådet. Fagudvalget vil i vurderingen af effektmålet sammenholde resultaterne for OS med deres kliniske erfaring i forbindelse med behandling ifølge SIOPEN-behandlingsprotokollen.

Hændelsesfri overlevelse (*event free survival, EFS*)

EFS defineres som tiden fra igangsat behandling frem til en hændelse, som behandlingen havde til intention at hindre/forsinke. Ved hændelser forstås her sygdomsrelaps, -progression eller død. Fagudvalget finder, at EFS supplerer OS, idet EFS ikke påvirkes af akkumulerede effekter af efterfølgende behandling. Derfor vægter fagudvalget effektmålet som kritisk.

Fagudvalget vil finde det patientrelevante, hvis der kan påvises en statistisk signifikant forskel. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at enhver statistisk signifikant forbedring i 3-års EFS er klinisk relevant for patientpopulationen.

Alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events*, SAEs)

SAEs indbefatter enhver alvorlig hændelse eller bivirkning opstået i de kliniske studier ved behandling med lægemidlet. Fagudvalget vægter dette effektmål som kritisk, idet der ikke er tale om en behandling, der redder alle. Fagudvalget lægger vægt på, at patienterne er livstruende syge, men at bivirkningsprofilen skal stå mål med lægemidlets effekt. Under behandling skal f.eks. smerte, som er en hyppig bivirkning, håndteres.

Idet behandling skal stoppes, pauseres eller justeres (hvis patienten f.eks. oplever feber, infektion, smerte, anafylaktiske reaktioner, kapillær leak-syndrom) vurderer fagudvalget, at en absolut forskel på 5 % er klinisk relevant for den samlede forekomst af SAEs. Fagudvalget ønsker derudover en opgørelse af alle SARs (serious adverse reactions), som er vurderet kausalt relateret til dinutuximab beta, samt en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne med henblik på at vurdere alvorlighed (herunder grad 3 til 4 bivirkninger), hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på produktresuméet.

Fagudvalget ønsker endvidere en beskrivelse af formodede senfølger i form af effekter på det perifere og centrale nervesystem. I relation til dette bemærker fagudvalget, at firmaet er blevet bedt om at indsende årlige PASS-rapporter til EMA i forbindelse med deres markedsføringsgodkendelse.

Vigtige effektmål

Livskvalitet hos patienter med neuroblastom (og pårørende) påvirkes i betydelig grad ved diagnosticeret sygdom, behandlingsforløb samt ved alvorlige senfølger. Der findes dog ikke noget sygdomsspecifikt måleinstrument af livskvalitet, og fagudvalget finder ikke belæg for at prioritere ét bestemt måleinstrument. Fagudvalget fremhæver endvidere udfordringerne ved, validt, at måle livskvalitet i en patientgruppe, hvor det mediane diagnosetidspunkt er 17 mdr., hvorfor fagudvalget vægter dette effektmål som værende vigtigt. Fagudvalget vurderer, at livskvaliteten påvirkes betragteligt af hele behandlingsforløbet (hvor behandling med dinutuximab beta indgår i fase 3), hvorfor fagudvalget er interesseret i at se data på, hvorvidt tillæg af antistofbehandling påvirker livskvaliteten yderligere (se de tre behandlingsfaser jf. nuværende behandling).

En standardafvigelse (SD) på 0,5 har historisk vist sig at have næsten universel relevans som mindste klinisk relevante forskel på helbredsrelateret livskvalitet på tværs af adskillige sygdomme [9]. Fagudvalget har med udgangspunkt heri valgt at anvende en ændring i et livskvalitetsinstrument på 0,5 SD som den mindste klinisk relevante forskel.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for lægemidlet.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for det aktuelle lægemiddel, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret- (fx Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

| Lægemiddel/komparator(er)* | Termer for indikation** |
|--------------------------------------|-------------------------|
| Qarziba (dinutuximab beta), Ch 14.18 | Neuroblastom |

* Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer. ** Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres i udgangspunktet på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Der skal udarbejdes prisma-flowdiagram for udvælgelse af litteratur.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i henhold til Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal så vidt muligt udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra den forhåndsdefinerede PICO-beskrivelse, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige. Dette er særligt vigtigt ved sammenligning med historiske kontrolldata.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Aktuelt foreligger der ikke guidelines for brug af IL-2 i tillæg til antistofbehandling med dinutuximab beta, hvorfor fagudvalget ønsker en uddybning omkring anvendelse af IL-2 til patienter med relaps/refraktær NBL, herunder dosering (dvs. mængde og administration).

Fagudvalget ønsker endvidere en uddybning af forskellen på Qarziba og det tidligere markedsførte lægemiddel Unituxin.

7 Referencer

- [1] Schroeder H, Wachter J, Larsson H, Rosthøj S, Rechnitzer C, Pedersen BL, Carlsen NLT. Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981–2000: a population-based study. *Br J Cancer*. 2009; 100(5): 853–7.
- [2] Dansk Børnecancer Register DBCR. National årsrapport 1985-2016. 2016.
- [3] Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369(9579):2106-20.
- [4] Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, Weiss WA. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16078.
- [5] EMA, European Medicines Agency. Assessment report Dinutuximab beta Apeiron (dinutuximab beta). 23 March 2018.
- [6] SIOPEN. European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEN Study (LINES) Version 6.0; 31 January 2018.
- [7] SIOPEN. High risk neuroblastom study 1.8 of SIO-EUROPE (SIPOEN) valid per 15.09.2017. 2018.
- [8] Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, Smith M, Anderson B et al., Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1324-34.
- [9] Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003;41:582–92.

8 Bilag 1: Fagudvalgets sammensætning

Medicinrådets fagudvalg vedrørende neuroblastom

| | |
|--|---|
| <i>Formand</i> | <i>Indstillet/udpeget af</i> |
| Peder Skov Wehner Specialeansvarlig overlæge, ph.d. | Region Syddanmark |
| <i>Medlemmer</i> | <i>Udpeget af</i> |
| Ruta Tuckuviene Overlæge | Region Nordjylland |
| Karin Bækgaard Nissen Afdelingslæge | Region Midtjylland |
| Niels Fisker Overlæge | Region Syddanmark |
| Jesper Sune Brok Afdelingslæge, ph.d. | Region Hovedstaden |
| <i>Kan ikke udpege, da funktionen ikke varetages</i> | Region Sjælland |
| Henrik Horwitz Afdelingslæge, ph.d., klinisk lektor | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
| Maria Kaaberbøl Thorberg Farmaceut | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Anna-Marie Barse Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter |

Medicinrådets sekretariat

| |
|--|
| <p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk</p> |
| <p><i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Madina Saidj (projekt- og metodeansvarlig) Mette Hollensted (projektdeltager) Anne Sofie Gram (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)</p> |