



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorgverzekeraars Nederland  
T.a.v.: Mevrouw A. Prenger  
[a.prenger@zn.nl](mailto:a.prenger@zn.nl)

2018059758

Datum 12 december 2018  
Betreft Duiding dinutuximab (Qarziba®)

Geachte mevrouw Prenger,

Hierbij stuur ik u het farmacotherapeutisch rapport van het geneesmiddel dinutuximab beta (Qarziba®). Op verzoek van Zorgverzekeraars Nederland heeft Zorginstituut Nederland nader onderzoek gedaan naar de vraag of toepassing van dinutuximab beta bij hoog-risico neuroblastoom bij patiënten van 12 maanden of ouder voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk.'

Dinutuximab beta is een chimerisch monoklonaal IgG1-antilichaam specifiek gericht tegen het koolhydraatgedeelte van disialoganglioside 2 (GD2), dat in overmaat tot expressie wordt gebracht op neuroblastoomcellen. Het is geïndiceerd voor hoog-risico neuroblastoom bij patiënten van 12 maanden en ouder

- die eerder werden behandeld met inductiechemotherapie en minstens een partiële respons bereikten, gevolgd door consolidatietherapie bestaande uit myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie
- met een voorgeschiedenis van gerecidiveerd of refractair neuroblastoom, met of zonder restziekte.

De waarde van dinutuximab bij patiënten met gerecidiveerd/refractair neuroblastoom is niet in deze beoordeling meegenomen, omdat behandeling van de betreffende patiënten in Nederland enkel in studieverband plaatsvindt.

Hoog-risico neuroblastoom is een zeldzame vorm van kanker en komt met name voor bij jonge kinderen. De prognose van hoog-risico neuroblastoom is slecht. Het doel van dinutuximab beta is *minimal residual disease* (MRD) te behandelen en het risico op een recidief, en daarmee overlijden te verkleinen.

Dinutuximab beta wordt toegediend als een intraveneuze infusie in 5 opeenvolgende kuren, elk van 35 dagen.

#### Uitkomst beoordeling

Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat dinutuximab beta als toevoeging aan isotretinoïne monotherapie een klinisch relevant positief effect heeft op event free survival (EFS)<sup>1</sup> en algehele overleving (OS) in de eerstelijns onderhoudsbehandeling bij patiënten van 12 maanden en ouder met hoog-risico neuroblastoom (met zowel *partiële* als *complete* respons na

<sup>1</sup> (Ziekteprogressie, recidieven, overlijden onafhankelijk van de oorzaak en tweede neoplasma worden als event meegeteld in de uitkomstmaat EFS)

#### **Zorginstituut Nederland**

Zorg I  
Oncologie  
Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 85 55

#### **Contactpersoon**

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)6 21583354

#### **Onze referentie**

2018059758

inductiechemotherapie en myeloablatieve chemotherapie en stamceltransplantatie). We varen hierbij mede op de indirecte vergelijkingen die zijn uitgevoerd door de EMA en NICE, waarin eveneens wordt geconcludeerd dat dinutuximab beta een klinisch relevante verbetering geeft t.o.v. isotretinoïne monotherapie. Verder wegen we mee dat het vanwege de gunstige effecten die zijn aangetoond in de klinische studie met dinutuximab alfa vanwege ethische redenen niet haalbaar meer is om een direct vergelijkende studie met dinutuximab beta+isotretinoïne(+interleukine-2 (IL-2)) versus isotretinoïne monotherapie te verwachten. Daarnaast hechten we belang aan het feit dat er internationaal consensus is dat anti-GD2 therapie met dinutuximab als aanvulling op isotretinoïne standaard onderhoudsbehandeling is geworden voor patiënten met hoog-risico neuroblastoom. De toegevoegde waarde van IL-2 op EFS en OS acht het Zorginstituut echter nog niet aangetoond.

De meest voorkomende ongunstige effecten van dinutuximab beta zijn pyrexie en pijn ondanks behandeling met analgetica. Andere vaak voorkomende ongunstige effecten zijn overgevoeligheid, braken, diarree, capillaire leksyndroom en hypotensie. Aangezien dinutuximab beta wordt ingezet in de behandeling van een veelal fatale ziekte met ontoereikende behandelopties, zijn ernstige ongunstige effecten eerder te accepteren.

#### Conclusie

Op grond van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat de behandeling met dinutuximab beta, zonder IL-2, in combinatie met isotretinoïne voor de primaire onderhoudsbehandeling van hoog-risico neuroblastoom bij patiënten van 12 maanden en ouder (met zowel *partiële* als *complete* respons na inductiechemotherapie en myeloablatieve chemotherapie en stamceltransplantatie) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee een te verzekeren prestatie is.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Oncologie

**Datum**  
12 december 2018

**Onze referentie**  
2018059758



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport dinutuximab  
beta (Qarziba®) voor de behandeling van  
hoog-risico neuroblastoom bij patiënten van  
12 maanden en ouder

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum        30 oktober 2018  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2018007515
Volgnummer	2018038569
Contactpersoon	mevr. J.E de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. E. Stronkhorst, apotheker, adviseur Mevr. F van Heesch, adviseur
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie



## Inhoud

### **Colofon 3**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

- 1.1 Achtergrond 9
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 12
- 1.3 Zoekstrategie 14
- 1.4 Selectiecriteria 14

#### **2 Resultaten 15**

- 2.1 Resultaten literatuursearch 15
- 2.2 Kenmerken geïncludeerde studies 15
- 2.3 Gunstige effecten 15
- 2.4 Ongunstige effecten 23
- 2.5 Ervaring 27
- 2.6 Toepasbaarheid 27
- 2.7 Gebruiksgemak 28
- 2.8 Eindconclusie therapeutische waarde 28

#### **3 Stand van de wetenschap en praktijk 31**

#### **4 Literatuur 33**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 35**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 37**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39**





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van dinutuximab beta (Qarziba®) bij de primaire behandeling van hoog-risico neuroblastoom bij patiënten van 12 maanden en ouder. Dinutuximab beta in combinatie met isotretinoïne en eventueel IL-2 is daarbij vergeleken met isotretinoïne monotherapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Dinutuximab beta is een chimerisch monoklonaal IgG1-antilichaam gericht tegen GD2. Het is geïndiceerd voor de behandeling van hoog-risico neuroblastoom. Hoog-risico neuroblastoom is een zeldzame vorm van kanker en komt met name voor bij jonge kinderen. De prognose bij hoog-risico neuroblastoom is slecht. Het doel van dinutuximab beta is *minimal residual disease* (MRD) te behandelen en het risico op een recidief, en daarmee overlijden te verkleinen.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat het aannemelijk is dat voor de primaire behandeling van hoog-risico neuroblastoom bij patiënten van 12 maanden en ouder de behandeling met isotretinoïne in combinatie met dinutuximab beta een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van isotretinoïne monotherapie. EFS en OS nemen significant toe, kanttekening is wel dat deze meerwaarde is gebaseerd op indirecte vergelijkingen. Of er ook een toegevoegde waarde voor IL-2 aan de tweevoudige combinatietherapie met isotretinoïne en dinutuximab beta bestaat is momenteel nog onvoldoende duidelijk. Daarbij neemt het risico op ongunstige effecten significant toe door toevoeging van IL-2. Vooral nog komt het Zorginstituut Nederland uit op een minderwaarde voor toevoeging van IL-2 aan therapie met isotretinoïne en dinutuximab beta.

Dinutuximab beta zonder IL-2 i.c.m. isotretinoïne voor de primaire behandeling van hoog-risico neuroblastoom bij patiënten van 12 maanden en ouder (die eerder werden behandeld met inductiechemotherapie en minstens een partiële respons bereikten, gevolgd door myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een te verzekeren prestatie.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 29 oktober 2018.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Aanleiding beoordeling

Zorginstituut Nederland (ZIN) heeft van de zorgverzekeraars het verzoek ontvangen een beoordeling uit te voeren voor dinutuximab beta (Qarziba®), een antilichaam gericht tegen disialoganglioside 2 (GD2), voor de behandeling van hoog-risico (HR) neuroblastoom bij patiënten van 12 maanden en ouder. Hierbij bestaat er vanuit de zorgverzekeraars onduidelijkheid of deze behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### 1.1.2 Pathofysiologie aandoening

Neuroblastoom is een ziekte waarbij zich een tumor in de voorlopercellen van het sympathische zenuwstelsel ontwikkelt. Neuroblastoom ontstaat waarschijnlijk als gevolg van een fout in de orgaanontwikkeling van het embryo. De exacte oorzaak is niet bekend. Het ontstaat in de meeste gevallen in de bijnier, maar kan tevens voorkomen op andere plekken waar sympathisch zenuwweefsel voorkomt (in de nek, borst, buik of ruggengraat). De tumor kan later verder uitzaaien in het lichaam via de bloedbaan of het lymfatische stelsel.<sup>1,2</sup>

De ziekte kan worden ingedeeld in drie risico categorieën: laag, intermediair en hoog. Dit rapport richt zich specifiek op hoog-risico (HR) neuroblastoom. HR neuroblastoom wordt gedefinieerd als: patiënten  $\geq 18$  maanden met uitzaaiingen (meer specifiek: international neuroblastoma risk group (INRG) stadium M<sup>a</sup>), als ook alle patiënten met een amplificatie van het MYCN oncogen.<sup>3</sup>

### 1.1.3 Symptomen

In een groot deel van de gevallen komen patiënten met HR neuroblastoom aan de ziekte te overlijden. Symptomen die relatief veel voorkomen, zijn een algehele slechte toestand, pijn, koorts en gewichtsverlies. Plaats afhankelijke symptomen (afhankelijk van de locatie van de tumor of eventuele uitzaaiingen) zijn zwellingen en bijvoorbeeld verdrukking van het ruggenmerg. Daarnaast kunnen in sommige gevallen symptomen gerelateerd aan overactiviteit van het sympathische zenuwstelsel voorkomen, zoals een hoge bloeddruk, overmatig zweten en diarree.<sup>1</sup>

### 1.1.4 Incidentie / Prevalentie

HR neuroblastoom is een zeldzame ziekte die voornamelijk bij jonge kinderen voorkomt (bijna 80% is jonger dan 5 jaar). De mediane leeftijd bij diagnose is 18 maanden. Jaarlijks krijgen 25-30 kinderen in Nederland de diagnose neuroblastoom, waarvan ongeveer de helft als HR neuroblastoom wordt geclassificeerd.<sup>1,2</sup>

### 1.1.5 Ernst

HR neuroblastoom is een levensbedreigende ziekte. Het treft een kwetsbare groep patiënten aan het begin van hun leven. De prognose is de afgelopen decennia verbeterd, maar is nog steeds slecht. Voor de introductie van anti-GD2 immuuntherapie, zoals dinutuximab (Unituxin®) en dinutuximab beta (Qarziba®),

---

<sup>a</sup> INRG stadia L1 en L2 omvatten tumoren zonder uitzaaiingen. INRG stadium M omvat tumoren met uitzaaiingen, exclusief stadium MS. INRG stadium MS beperkt zich tot kinderen < 18 maanden en tot uitzaaiingen naar de huid, lever en/of beenmerg.

was de 3-jaarsoverleving 30-40%. Dit wordt mede veroorzaakt door het grote risico op een recidief, waarna de overlevingskans vrijwel nul is.<sup>1</sup>

#### *1.1.6 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

De eerstelijnsbehandeling van HR neuroblastoom is in 3 fases te verdelen:

Fase 1: Inductietherapie. Hiervoor wordt chemotherapie ingezet (eventueel in combinatie met een chirurgische ingreep).

Fase 2: Consolidatietherapie. Dit bestaat uit myeloablatieve chemotherapie, gevolgd door stamceltransplantatie. Ook bestraling behoort tot de behandelopties.

Fase 3: Onderhoudstherapie. Isotretinoïne is al sinds langere tijd vast onderdeel van de onderhoudstherapie. Sinds de publicatie van Yu et al. in 2010 is daarnaast Anti-GD2 immuuntherapie een vaste aanvulling geworden binnen de onderhoudstherapie. Onderhoudstherapie heeft als doel minimal residual disease (MRD) te behandelen en het risico op een recidief hiermee te verkleinen.<sup>4</sup>

In een overleg met stichting kinderoncologie Nederland (SKION) is de onderhoudstherapie zoals deze wordt aangehouden in het prinses Maxima centrum (PMC) in Nederland besproken. SKION heeft aangegeven dat anti-GD2 immuuntherapie internationaal en ook in Nederland al sinds enkele jaren een standaard onderdeel is van de onderhoudstherapie. Momenteel houdt SKION het Noord Amerikaanse children's oncology group (COG) protocol aan met 4-voudige onderhoudstherapie (anti-GD2, isotretinoïne, IL-2 en GM-CSF). Vanaf begin 2019 zal SKION echter overstappen op het international society of pediatric oncology Europe neuroblastoma group (SIOPEN) protocol. In Nederland zal dan een 2- of eventueel 3-voudige onderhoudstherapie (anti-GD2, isotretinoïne +/- IL-2) worden gehanteerd. Momenteel is anti-GD2 therapie alleen in de vorm van dinutuximab beta beschikbaar in Nederland. Patiënten met gerecidiveerd/refractair neuroblastoom worden enkel in studieverband behandeld.

Conclusie: Anti-GD2 immuuntherapie, zoals dinutuximab beta, is samen met isotretinoïne reeds een standaard onderdeel van de eerstelijns onderhoudstherapie bij HR neuroblastoom. Afhankelijk van het protocol, kan de onderhoudstherapie worden aangevuld met de cytokines IL2 en/of GM-CSF. Momenteel is anti-GD2 therapie alleen in de vorm van dinutuximab beta beschikbaar in Nederland.

#### *1.1.7 Dinutuximab beta (Qarziba®) concentraat voor oplossing voor infusie*

##### *1.1.7.1 Geregistreerde indicatie*

Qarziba® is geïndiceerd voor de behandeling van hoog-risico neuroblastoom bij patiënten van 12 maanden en ouder, die eerder werden behandeld met inductiechemotherapie en minstens een partiële respons bereikten, gevolgd door myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van gerecidiveerd of refractair neuroblastoom, met of zonder restziekte. Voorafgaand aan de behandeling van gerecidiveerd neuroblastoom dient een eventuele actief progressieve ziekte te worden gestabiliseerd met andere passende maatregelen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van gerecidiveerde/refractaire ziekte en bij patiënten die geen complete respons bereikten na eerstelijnsbehandeling, dient Qarziba te worden gecombineerd met interleukine-2 (IL-2).<sup>5</sup>

Dit rapport richt zich specifiek op de primaire behandeling van HR neuroblastoom bij patiënten van 12 maanden en ouder (= vernauwing van de geregistreerde indicatie). De patiëntengroepen met gerecidiveerd/refractair neuroblastoom worden niet in dit rapport beoordeeld. Behandeling van deze laatste groep is van een meer experimentele aard. De desbetreffende patiënten zullen in Nederland enkel in studieverband behandeld worden.

### Dosering

Behandeling met Qarziba® omvat 5 opeenvolgende kuren, elk van 35 dagen. De individuele dosis wordt vastgesteld op basis van het lichaamsoppervlak en dient in totaal 100 mg/m<sup>2</sup> per kuur te zijn.

Er zijn twee wijzen van toediening mogelijk:

- Een continue infusie gedurende de eerste 10 dagen van elke kuur (in totaal 240 uur) met de dagelijkse dosis van 10 mg/m<sup>2</sup>.
- Of vijf dagelijkse infusies van 20 mg/m<sup>2</sup> toegediend in 8 uur, op de eerste 5 dagen van elke kuur.<sup>5</sup>

Wanneer IL-2 wordt gecombineerd met Qarziba® moet dit worden toegediend als een subcutane injectie van 6×10<sup>6</sup> IE/m<sup>2</sup>/dag, gedurende 2 perioden van 5 opeenvolgende dagen, resulterend in een totale dosis van 60×10<sup>6</sup> IE/m<sup>2</sup> per kuur. De eerste kuur van 5 dagen moet beginnen 7 dagen voor de eerste infusie van dinutuximab beta en de tweede kuur van 5 dagen moet gelijktijdig starten met de infusie van dinutuximab beta (dag 1 tot en met 5 van elke kuur met dinutuximab beta).<sup>5</sup>

Op grond van de beoordeling door de arts van de ernst van de bijwerkingen met dinutuximab beta kan de dosis met 50% worden verlaagd of de infusie tijdelijk worden onderbroken. Om de totale dosis toe te dienen duurt hierdoor de infusieperiode langer tenzij verhoging van de infusiesnelheid tot 3 ml/uur (continue infusie) door de patiënt wordt verdragen. In de SPC is aangegeven wat de aanbevolen dosis-aanpassingen zijn bij verschillende ongunstige effecten.<sup>5</sup>

#### 1.1.7.2 Werkingsmechanisme

Dinutuximab beta is een chimerisch monoklonaal IgG1-antilichaam specifiek gericht tegen het koolhydraatgedeelte van disialoganglioside 2 (GD2), dat in overmaat tot expressie wordt gebracht op neuroblastoomcellen. Het kan zowel complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) induceren als antilichaamafhankelijke celgemedeerde cytotoxiciteit (ADCC).<sup>5,6</sup> Cytokines, zoals IL-2, kunnen het antitumor effect mogelijk versterken.<sup>6</sup>

#### 1.1.7.3 Bijzonderheden

Dinutuximab beta (Qarziba®) heeft de status van weesgeneesmiddel en is sinds mei 2017 geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'. Om (onderstaande) ethische redenen was het niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. De EMA zal alle nieuwe beschikbare informatie jaarlijks beoordelen.<sup>7</sup>

Op dit moment is dinutuximab beta (Qarziba®) het enige beschikbare anti-GD2 antilichaam in Europa. Sinds 2015 was ook het vergelijkbare dinutuximab (Unituxin®) in Europa beschikbaar, maar in maart 2017 heeft de fabrikant van Unituxin® de registratie, vanwege een beperkte productiecapaciteit, teruggetrokken. Unituxin® is momenteel alleen nog in Noord-Amerika beschikbaar. In een gerandomiseerde klinische studie (RCT) met Unituxin® (Yu et al., 2010) is dinutuximab in combinatie met isotretinoïne, IL-2 en GM-CSG vergeleken met de voormalige standaard, isotretinoïne monotherapie. Door het aantonen van een klinisch relevante verbetering in (event vrije) overleving in dit onderzoek, is de behandelarm zonder dinutuximab beta in een fase 3 studie (301, EPAR dinutuximab beta) met Qarziba® stopgezet. Een placebogecontroleerde studie wordt als onethisch gezien en zal ook in de toekomst niet plaats gaan vinden.<sup>8,9</sup>

Verder is het relevant te vermelden dat in 2012 dinutuximab (Unituxin®) is beoordeeld door het ZIN.<sup>10</sup> De uitkomst van het oordeel was hierbij dat niet werd

voldaan aan de stand van de wetenschap en praktijk. Kort samengevat om de volgende redenen:

- Er was in 2012 nog geen European medicines agency (EMA) registratie voor Unituxin®.
- Dinutuximab (Unituxin®) was onderzocht in slechts 1 fase 3 RCT (Yu et al., 2010). Bevestiging uit een tweede studie werd wenselijk geacht, mede gezien sommige onzekerheden rondom het onderzoek. Zo kon er vanwege de intensiteit van de behandeling niet geblindeerd worden.
- Patiënten met aantoonbare restziekte na stamceltransplantatie werden geëxcludeerd van randomisatie. Hierdoor zijn de resultaten minder representatief voor de behandelpraktijk.
- Verder werd in bovengenoemde studie dinutuximab (Unituxin®) in combinatie met isotretinoïne, IL-2 en GM-CSF vergeleken met isotretinoïne monotherapie. Hierdoor kon niet worden achterhaald aan welk deel van de drievoudige toevoeging de effecten zijn toe te schrijven.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

### 1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van dinutuximab beta (Qarziba®) in combinatie met isotretinoïne en met of zonder IL-2 bij de eerstelijns onderhoudstherapie van HR-neuroblastoom patiënten ouder dan 12 maanden die eerder werden behandeld met inductiechemotherapie en minstens een partiële respons bereikten, gevolgd door myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie, ten opzichte van een enkelvoudige behandeling met isotretinoïne?

IL-2 kan conform de SPC worden toegevoegd aan dinutuximab beta bij patiënten die geen complete respons bereikten na inductie- en consolidatietherapie. Hierom wordt in dit rapport uit gegaan van 2 PICO's.

### 1.2.2 Patiëntenpopulatie

1. Patiënten met hoog-risico neuroblastoom van 12 maanden en ouder, in de eerstelijns, die eerder werden behandeld met inductiechemotherapie en minstens een partiële respons bereikten gevolgd door myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie en een complete respons bereikten.
2. Patiënten met hoog-risico neuroblastoom van 12 maanden en ouder, in de eerstelijns, die eerder werden behandeld met inductiechemotherapie en minstens een partiële respons bereikten gevolgd door myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie en geen complete respons bereikten.

### 1.2.3 Interventie

1. Dinutuximab beta in combinatie met isotretinoïne.
2. Dinutuximab beta in combinatie met isotretinoïne, aangevuld met IL-2.

### 1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

1. Isotretinoïne.
2. Isotretinoïne.

### 1.2.5 Relevante uitkomstmaten

Uitkomstmaten die als relevant worden beschouwd zijn: overall survival (OS), event-free survival (EFS), ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten, aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten en kwaliteit van leven.

### OS

OS beschouwen we als een cruciale uitkomstmaat. Het geeft de overleving ten opzichte van overlijden onafhankelijk van de oorzaak weer. Het is een objectief vast te stellen uitkomstmaat.

### EFS

Ziekteprogressie, recidieven, overlijden onafhankelijk van de oorzaak en tweede neoplasma worden als event meegeteld in de uitkomstmaat EFS. EFS beschouwen we als een surrogaat uitkomstmaat voor overleving.

### Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten

De incidentie interventie gerelateerde ongunstige effecten van graad 3-5 wordt als cruciale uitkomstmaat beschouwd.

### Stakers als gevolg van interventie gerelateerde ongunstige effecten

Stakers als gevolg van interventie gerelateerde ongunstige effecten wordt eveneens als cruciale uitkomstmaat beschouwd.

### Kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat beschouwen we als belangrijk. We betrekken deze uitkomstmaat alleen in de beoordeling als we met enkel de cruciale uitkomstmaten niet tot een oordeel kunnen komen over de therapeutische waarde van dinutuximab beta (met of zonder IL-2).

#### *1.2.6 Relevante follow-up duur*

Bij HR neuroblastoom is er op basis van historische data bij patiënten die enkel isotretinoïne ontvingen binnen 2 jaar een duidelijke afname in EFS en in mindere mate in OS waar te nemen. Ook heeft de studie door Yu et al. (2010) na twee jaar een klinisch relevant effect van op anti-GD2 gebaseerde immuuntherapie op EFS en OS kunnen aantonen.<sup>8</sup> Voor EFS is een follow-up duur van minimaal 2 jaar gewenst. Mogelijk is een langere follow-up duur nodig om een overlevingsvoordeel aan te kunnen tonen.

#### *1.2.7 Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Waar mogelijk dienen de studies gerandomiseerd en gecontroleerd zijn, met een voldoende lange follow-up duur en waarin cruciale uitkomstmaten worden meegenomen. In de context van dit dossier dient hierbij wel rekening gehouden te worden met de volgende punten:

- HR neuroblastoom is een zeer zeldzame ziekte. Onderzoek met zeer grote patiënten aantallen is daarom niet haalbaar.
- Een gerandomiseerde studie, waarin een directe vergelijking tussen dinutuximab beta combinatietherapie en isotretinoïne monotherapie wordt gemaakt, is om ethische redenen niet haalbaar. Dit omdat de prognose bij HR neuroblastoom slecht is en onderzoek met het vergelijkbare Unituxin (Yu et al., 2010) reeds aannemelijk heeft gemaakt dat anti-GD2 immuuntherapie een positief effect op de overlevingskans heeft.
- Vanwege de intensiteit van de behandeling is ook een studie waarin geblindeerd wordt niet haalbaar. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 1.3 Zoekstrategie

Bij de beoordeling van de vraagstelling werd gebruik gemaakt van de samenvatting van de productkenmerken (SPC)<sup>5</sup> van het registratiedossier en de European public assessment report (EPAR)<sup>9</sup> van de EMA. Tevens werd er een literatuursearch verricht in Pubmed en de Cochrane Library. Tot slot werden de websites van SKION en het national institute for health and care excellence (NICE) gescreend.

In de Cochrane Library werd gezocht met de zoektermen: *Neuroblastoma AND (Dinutuximab OR ch14.18)*, zonder restrictie voor de publicatiedata. In Pubmed werd gezocht met de zoektermen: *Neuroblastoma AND (Dinutuximab OR ch14.18)*, zonder restrictie voor de publicatiedata. Er werd gezocht op de artikel types RCT, meta-analyse en systematische review.

### 1.4 Selectiecriteria

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

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

- Inclusie: Fase 3 RCT's, meta-analyses of systematische reviews, met dinutuximab beta (Qarziba®, ook bekend als ch14.18/CHO) bij de primaire behandeling van HR neuroblastoom.
- Exclusie: Studies met dinutuximab (Unituxin®, ook bekend als ch14.18/SP2/0) en studies bij refractair of gerecidiveerd neuroblastoom.



## 2 Resultaten

### 2.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch in Pubmed en de Cochrane Library is uitgevoerd op 13 augustus 2018 en leverde 6 hits op. Echter, geen van de zoekresultaten voldeden aan de selectiecriteria.

Uit de EPAR kwam 1 relevante studie naar voren:

- SIOPEN studie 302<sup>9</sup>: Een fase 3 RCT naar isotretinoïne + dinutuximab beta (Qarziba®) met of zonder IL-2 bij HR neuroblastoom patiënten. Het betreft voorlopige data. De eindresultaten van dit onderzoek zijn (nog) niet gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift. In de EPAR wordt de gepoolde data van deze RCT indirect vergeleken met isotretinoïne monotherapie, door gebruik te maken van een historische controlegroep.

Omdat is gebleken dat de COG studie (Yu et al., 2010), grote invloed heeft gehad op zowel de huidige behandelpraktijk als de studieopzet van studie 302 is besloten deze studie alsnog te includeren in deze beoordeling. Deze studie zou mogelijk indirect inzichten kunnen geven in de therapeutische waarde van dinutuximab beta (Qarziba®). Het betreft een fase 3 RCT naar isotretinoïne versus isotretinoïne + dinutuximab (Unituxin®), IL-2 en GM-CSF bij eerstelijnsbehandeling van HR neuroblastoom. Aanvullend op de publicatie van Yu et al. (2010) is gebruik gemaakt van de SPC<sup>11</sup> en EPAR<sup>12</sup> van dinutuximab (Unituxin®).

Tot slot is uit de literatuursearch tevens gebleken dat NICE<sup>13</sup> een indirecte vergelijking heeft gemaakt tussen de resultaten van SIOPEN studie 302 en de controlegroep uit de COG studie. Ook de resultaten van deze analyse worden betrokken in de beoordeling.

De kenmerken van de 2 geïnccludeerde studies staan vermeld in bijlage 1. Bijlage 2 vermeld de kenmerken van geëxcludeerde studies. Bijlage 3 vermeld de geïnccludeerde richtlijnen van SKION.

Let op: Ter bevordering van de leesbaarheid van dit rapport zal dinutuximab (Unituxin®) in dit hoofdstuk als dinutuximab *alfa* beschreven worden.

### 2.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

SIOPEN studie 302 (EPAR dinutuximab beta)<sup>9</sup>:

Studie 302 is een niet-geblindeerde RCT bij HR neuroblastoom opgezet door SIOPEN. De studie vergelijkt tweevoudige onderhoudstherapie met isotretinoïne en dinutuximab beta met drievoudige onderhoudstherapie met isotretinoïne en dinutuximab beta in combinatie met IL-2 bij de eerstelijnsbehandeling van HR neuroblastoom. Doseringen:

- Isotretinoïne wordt oraal gegeven in een dosering van 160 mg/m<sup>2</sup>/dag, gedurende 14 dagen, in 6 kuren van 4 weken.
- Dinutuximab beta wordt intraveneus toegediend, over 8 uur, in een dosering van 20 mg/m<sup>2</sup>/dag, gedurende 5 dagen, in 5 kuren van 3 weken.
- IL-2 wordt subcutaan toegediend in een dosering van 6 MIU/m<sup>2</sup>/dag, gedurende 2 periodes van 5 dagen, in 5 kuren.

De studie onderzoekt het effect van de interventies op o.a. EFS (gedefinieerd als ziekteprogressie, recidieven, overlijden onafhankelijk van de oorzaak en tweede neoplasma, gemeten vanaf het moment van randomisatie) en OS (gedefinieerd als overlijden ongeacht de oorzaak, gemeten vanaf het moment van randomisatie). 3-jaars EFS is het primaire eindpunt en OS is een van de secundaire eindpunten.

Patiënten met HR neuroblastoom dienden eerst behandeld te zijn met inductiechemotherapie, waarop minstens een partiële respons moest worden behaald. Vervolgens diende dit vervolgd te worden met myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie. Dit gebeurde conform het SIOOPEN protocol en is in het verloop van het onderzoek aangepast en bevatte verschillende behandelopties. Na de stamceltransplantatie werden de patiënten gerandomiseerd. Het gemiddelde aantal dagen van stamceltransplantatie tot randomisatie is onbekend.

In totaal waren er in augustus 2013 406 patiënten geïncludeerd (startdatum inclusie: november 2009). Patiënten waren met name afkomstig uit Europa. Uiteindelijk zijn 370 patiënten geanalyseerd in een full analysis set (FAS) analyse, met 180 patiënten in de zonder IL-2 groep en 190 patiënten in de met IL-2 groep, zonder duidelijke verschillen in de baselinekarakteristieken. Data is beschikbaar tot 5 september 2016. De mediane follow-up duur is onbekend. Van de in totaal 36 patiënten die niet in de FAS analyse werden meegenomen, miste er om onbekende reden voor 21 patiënten "case report form" data. De vijftien overige patiënten werden om onbekende reden niet behandeld met de studiemedicatie.

#### Indirect vergelijking EMA<sup>9</sup>:

Bij de beoordeling door de EMA is de fabrikant van dinutuximab beta gevraagd een vergelijking te maken met een geschikte historische controle. Studie 302 zegt op zichzelf niks over de werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van isotretinoïne monotherapie. Voor de historische controle zijn patiënten (N = 450) geïdentificeerd uit een eerdere fase van hetzelfde SIOOPEN protocol (2002-2010). Deze patiënten kregen enkelvoudige onderhoudstherapie met isotretinoïne. De historische controle groep wordt vergeleken met gepoolde data uit studie 302 (N = 367). Drie patiënten zijn om onbekende reden uit de gepoolde groep verwijderd. Er wordt niet beschreven welke methodiek is gebruikt bij het maken van de indirecte vergelijking.

#### COG studie (Yu et al. (2010)<sup>8</sup> en EPAR dinutuximab alfa<sup>12</sup>):

Deze studie betreft een niet-geblindeerde RCT bij HR neuroblastoom patiënten en is opgezet door COG. De studie vergelijkt enkelvoudige onderhoudstherapie met isotretinoïne met viervoudige onderhoudstherapie met isotretinoïne + dinutuximab alfa, IL-2 en GM-CSF bij de eerstelijnsbehandeling van HR neuroblastoom. Zoals gezegd wordt in deze studie Unituxin® toegepast en niet Qarziba®. Dosering:

- Isotretinoïne wordt oraal gegeven in een dosering van 160 mg/m<sup>2</sup>/dag (verdeeld in twee giften), gedurende 14 dagen, in 6 kuren van 4 weken.
- Dinutuximab alfa wordt intraveneus toegediend in een dosering van 25 mg/m<sup>2</sup>/dag, gedurende 4 dagen, in 5 kuren van 4 weken.
- IL-2 wordt via een continue infuus toegediend in twee kuren. In een dosering van 3-4,5 MIU/m<sup>2</sup>/dag, gedurende 4 dagen, over 2 weken.
- GM-CSF wordt i.v. of s.c. in een dosering van 250 µg/m<sup>2</sup>/dag gegeven, gedurende 14 dagen, in 3 kuren.

De studie onderzoekt het effect van de interventies op o.a. EFS (gedefinieerd als ziekteprogressie, recidieven, overlijden onafhankelijk van de oorzaak, tweede neoplasma en datum laatste contact, gemeten vanaf het moment van randomisatie) en OS (gedefinieerd als overlijden ongeacht de oorzaak of datum laatste contact,

gemeten vanaf het moment van randomisatie). EFS is het primaire eindpunt en OS is een van de secundaire eindpunten.

Patiënten met HR neuroblastoom dienden eerst behandeld te zijn met inductiechemotherapie, waarop minstens een partiële respons moest worden behaald. Vervolgens diende dit vervolgd te worden met myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie. Behandeling verliep volgens het COG protocol. Na de stamceltransplantatie werden de patiënten gerandomiseerd. Het aantal dagen van stamceltransplantatie tot randomisatie was gemiddeld 76.

In totaal zijn er 257 patiënten geïncludeerd in Noord-Amerikaanse behandelcentra. Enkel patiënten zonder aantoonbare restziekte na stamceltransplantatie (en dus een complete respons) werden uiteindelijk gerandomiseerd (N = 230) in een 1:1 verhouding. Data van 226 patiënten werd op intention-to-treat (ITT) basis geanalyseerd. Voor 3 patiënten was er geen data beschikbaar, 1 patiënt werd als ongeschikt beoordeeld omdat deze patiënt niet was opgenomen in de "COG biology study". De overige 27 patiënten met aantoonbare restziekte na stamceltransplantatie (en dus geen complete respons) werden niet gerandomiseerd en kregen allen de viervoudige onderhoudstherapie toegewezen. Randomisatie werd vroegtijdig beëindigd op 13 januari 2009. Volgens de onderzoekers werd op het moment van stopzetten reeds een superieur effect op EFS aangetoond. Er was aan de stopcriteria voldaan voor EFS, maar strikt genomen niet aan de stopcriteria voor OS. De mediane follow-up duur op het moment van de analyse van Yu et al. (2010) was 2,1 jaar, de EPAR bevat data op langere termijn (5-jaars data tot 2014).

#### Indirect vergelijking NICE<sup>13</sup>:

Op verzoek van NICE heeft de fabrikant van dinutuximab beta een *matched-adjusted* indirecte vergelijking gemaakt tussen gepoolde data van de SIOPEN studie 302 en de controlegroep uit de COG studie (isotretinoïne monotherapie). Details omtrent de gemaakte indirecte vergelijking ontbreken.

## **2.3 Gunstige effecten**

### *2.3.1 Evidentie*

#### SIOPEN studie 302 (EPAR dinutuximab beta)<sup>9</sup>:

Patiënten behandeld met isotretinoïne en dinutuximab beta behaalden een 3-jaars EFS van 55,4% t.o.v. 61,2% in de groep behandeld met isotretinoïne, dinutuximab beta, en IL-2. De 3-jaars OS voor de behandelgroep zonder IL-2 was 64,1%, t.o.v. 69,1% voor de behandelgroep met IL-2. Verschillen in 3-jaars EFS en 3-jaars OS zijn niet statistisch significant.

Ook in subgroep analyses bij patiënten met een complete respons op baseline en patiënten met aantoonbare restziekte op baseline zijn geen statistisch significante effecten voor IL-2 additie aangetoond. Er zijn echter wel numerieke verbeteringen te zien na toevoeging van IL-2. Voor de groep zonder complete respons op baseline is dit het meest zichtbaar (3-jaars EFS: 46% vs. 54% (+8%), 3-jaars OS: 54% vs. 63% (+9%)). Deze verschillen zijn niet statistisch significant.

Resultaten, inclusief 1-jaars en 2-jaars EFS en OS en subgroep analyses staan weergegeven in tabel 1.

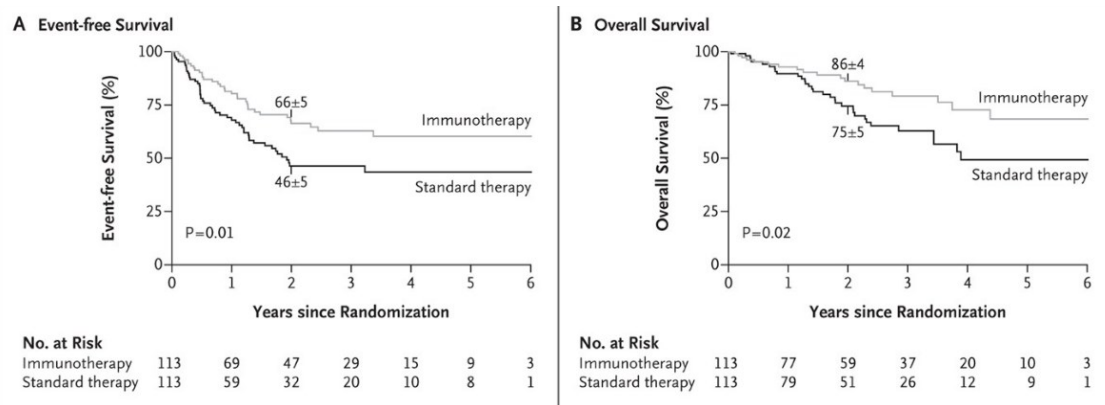
#### Indirect vergelijking EMA<sup>9</sup>:

De 3-jaars OS voor de gepoolde data uit SIOPEN studie 302 (isotretinoïne en dinutuximab beta met of zonder IL-2) was 71%. Data van beide behandelarmen zijn gepoold, omdat er geen statistisch significante verschillen tussen beide

behandelarmen zijn gevonden. De 3-jaars OS voor de historische controle groep (isotretinoïne monotherapie) was 59%. Het verschil is 12% ( $P < 0,0001$ ) in het voordeel van dinutuximab beta. Ieder jaar neemt in vergelijking met isotretinoïne monotherapie OS verder toe bij patiënten behandeld met isotretinoïne en dinutuximab beta  $\pm$  IL-2. Resultaten van deze indirecte vergelijking, inclusief 1-jaars, 2-jaars en 3-jaars OS staan weergegeven in tabel 2. Een indirecte vergelijking van EFS ratio's wordt niet vermeld in de EPAR.

COG studie (Yu et al. (2010)<sup>8</sup> en EPAR dinutuximab alfa<sup>12</sup>):

De 2-jaars EFS ( $\pm$ SE) was  $66\% \pm 5$  voor de anti-GD2 immuuntherapie groep (isotretinoïne, dinutuximab alfa, IL-2 en GM-CSF) vergeleken met  $46\% \pm 5$  voor de controlegroep (isotretinoïne monotherapie) ( $P=0,01$ ). Voor de 2-jaars OS ( $\pm$ SE) was dit resp.  $86\% \pm 4$  en  $75\% \pm 5$  ( $P=0,02$ ). Een Kaplan-Meier curve zoals gepubliceerd in Yu et al. (2010) staat weergegeven in figuur 1.



**Figuur 1:** Kaplan-Meier curve van EFS en OS. Immuuntherapie (isotretinoïne + dinutuximab alfa + IL-2 + GM-CSF) versus controlegroep (isotretinoïne monotherapie). A) EFS. B) OS.

In de EPAR van dinutuximab alfa worden analyses gemaakt met data op de langere termijn (5-jaars OS resp. 74% (66%-82%) en 57% (48%-66%),  $P = 0,03$ ). De EFS en OS resultaten staan weergegeven in tabel 3.

Indirect vergelijking NICE<sup>13</sup>:

Er wordt een vergelijking gemaakt tussen gepoolde data uit SIOPEN studie 302 (isotretinoïne en dinutuximab beta met of zonder IL-2) en de controlegroep (isotretinoïne monotherapie) uit de COG studie. De hazard ratio (HR) voor EFS op 5,8 jaar is 0,68 (95% CI 0,62-0,8). De HR voor OS op 5,8 jaar is 0,63 (95% CI 0,54-0,86). Deze resultaten staan weergegeven in tabel 3.

Tabel 1: % EFS en OS uit SIOPEN studie 302 (isotretinoïne en dinutuximab beta +/- IL2).

	FAS studiepopulatie		Subgroepanalyses				
			Subgroep 1: Patiënten zonder complete respons		Subgroep 2: Patiënten met een complete respons		
Uitkomstmaat:	Alle patiënten zonder IL-2 (N = 180)	Alle patiënten met IL-2 (N = 190)	PR-patiënten zonder IL-2 (N = 73)	PR-patiënten met IL-2 (N = 76)	CR-patiënten zonder IL-2 (N = 104)	CR-patiënten met IL-2 (N = 107)	Geen significante verschillen
1-jaars EFS	72%	72%	67%	72%	77%	73%	
2-jaars EFS	63%	66%	58%	62%	67%	70%	
3-jaars EFS	55%	61%	46%	54%	62%	66%	
1-jaars OS	86%	88%	83%	86%	89%	89%	
2-jaars OS	76%	75%	73%	71%	78%	78%	
3-jaars OS	64%	69%	54%	63%	71%	72%	

**CR** = complete respons op baseline; **EFS** = Event free survival; **FAS** = Full analysis set; **OS** = Overall survival; **PR** = partiële respons op baseline

Tabel 2: % OS uit indirecte vergelijking door EMA (isotretinoïne en dinutuximab beta +/- IL2 vs. historische controle met isotretinoïne monotherapie).

Uitkomstmaat:	Gepoolde data SIOPEN studie 302 (N = 367)	Historische controle (N = 450)	Vershil (%)	P < 0,0001
1-jaars OS	89%	83%	6%	
2-jaars OS	78%	69%	9%	
3-jaars OS	71%	59%	12%	
5-jaars OS	65%	50%	15%	

Tabel 3: % EFS en OS uit COG studie (viervoudige therapie (isotretinoïne + dinutuximab alfa, IL-2 en GM-CSF) vs. enkelvoudige therapie (isotretinoïne)) &amp; hazard ratio's uit de indirecte vergelijking door NICE.

Uitkomstmaat:	Viervoudige therapie (N = 113)	Enkelvoudige therapie (N = 113)	
2-jaars EFS	66% (95% CI: 56% - 76%)	46% (95% CI: 36% - 57%)	(P=0,01)
HR (95% CI) 0,57 (0,37 - 0,89)			
3-jaars EFS*	63% (95% CI: 54% - 72%)	51% (95% CI: 42% - 60%)	(P=0,09)
HR (95% CI) 0,69 (0,47 - 1,01)			
2-jaars OS	86% (95% CI: 79% - 94%)	75% (95% CI: 65% - 84%)	(P=0,02)
HR (95% CI) 0,52 (0,30 - 0,92)			
3-jaars OS*	80% (95% CI: 72% - 87%)	67% (95% CI: 58% - 76%)	(P=0,02)
HR (95% CI) 0,57 (0,36 - 0,89)			
5-jaars OS	74% (95% CI: 66% - 82%)	57% (95% CI: 48% - 66%)	(P=0,03)
HR (95% CI) 0,62 (0,40 - 0,96)			
<i>Indirecte vergelijking door NICE (gepoolde data SIOPEN studie 302 vs. controlegroep COG studie)</i>			
HR (95% CI) voor EFS op 5,8 jaar: 0,68 (0,62 - 0,8)			
HR (95% CI) voor OS op 5,8 jaar: 0,63 (0,54 - 0,86)			

\*Tussen de 2-jaars EFS/OS en 3-jaars EFS/OS analyse hebben correcties voor "data errors" plaatsgevonden.

### 2.3.2 Discussie

#### SIOPEN studie 302 (EPAR dinutuximab beta)<sup>9</sup>:

Het onderzoek heeft geen statisch significant effect van IL-2 als aanvulling op isotretinoïne en dinutuximab beta aangetoond. Voor de gehele populatie werd slechts een numerieke verbetering gezien van 6% voor 3-jaars EFS en 5% voor 3-jaars OS. De sterkste numerieke verbetering bij toevoeging van IL-2 in 3-jaars EFS en 3-jaars OS was te zien bij de subgroep patiënten met aantoonbare restziekte na inductie- en consolidatie therapie (resp. +8% en +9%). Doordat het een open-label studie is bestaat er een risico op bias. Verder onderzoek bij deze subgroep is nodig om een daadwerkelijk aanvullend effect van IL-2 toevoeging vast te stellen op EFS en OS.

Het besluit om dit onderzoek op te zetten zonder directe vergelijking met de standaardbehandeling (isotretinoïne monotherapie) heeft er voor gezorgd dat er indirecte vergelijkingen gemaakt moeten worden om het effect van dinutuximab beta (met of zonder IL-2) in te schatten t.o.v. standaardtherapie. Indirecte vergelijkingen zijn niet de gouden standaard en geven een risico op vertekening van onderzoeksresultaten.

#### Indirect vergelijking EMA<sup>9</sup>:

Volgens gepoolde data uit de EPAR is de 3-jaars OS van dinutuximab beta met of zonder IL-2 71%, ten opzichte van 59% voor de historische controle groep (isotretinoïne monotherapie). Deze verbetering van 12% op 3-jaars OS bij HR neuroblastoom patiënten is statistisch significant. Dat dinutuximab beta met of zonder IL-2 leidt tot een klinisch relevante verbetering op OS wordt ondersteund door het feit dat het verschil in verbetering van OS over de jaren heen toeneemt.

De kwaliteit van het bewijs is niet optimaal omdat er een indirecte vergelijking gemaakt wordt. De EMA beschrijft de historische controle groep echter wel als geschikt. De historische controlegroep is relatief groot, lijkt representatief voor de patiëntenpopulatie en er zijn geen duidelijke verschillen in baseline gevonden tussen beide groepen (leeftijd, MYCN status en INSS stadium). Daarnaast is de historische controlegroep afkomstig uit hetzelfde SIOPEN studieprotocol (de versie voordat dinutuximab beta aan het protocol werd toegevoegd). De EPAR bevat verder beperkte informatie betreffende de historische vergelijking, waardoor het risico op vertekening moeilijk in te schatten is door het Zorginstituut.

Wat mogelijk voor vertekening kan zorgen zijn de aanpassingen in de behandelingen voorafgaand aan de onderhoudstherapie. Verbeteringen in inductie- en/of consolidatietherapie door de jaren heen zouden een overschatting van het effect van dinutuximab beta op EFS en OS kunnen geven. Voor de historische controlegroep wordt in de EPAR niet vermeld hoe de verhouding was tussen het wel of niet aanwezig zijn van aantoonbare restziekte op baseline.

#### COG studie (Yu et al. (2010)<sup>8</sup> en EPAR dinutuximab alfa<sup>12</sup>):

Isotretinoïne in combinatie met dinutuximab alfa, IL-2 en GM-CSF heeft een superieur effect op 2-jaars EFS (HR (95% CI) 0,57 (0,37 – 0,89)) en OS (HR (95% CI) 0,52 (0,30 – 0,92)) aangetoond ten opzichte van enkelvoudige isotretinoïne therapie. De 5-jaars OS laat een verbetering van 17% zien (P = 0,03).

Het COG onderzoek is op zichzelf van redelijke kwaliteit. De belangrijkste beperkingen zijn:

- Het is een open-label studie. Blindering was niet haalbaar. Hierdoor bestaat er een risico op bias.
- Enkelvoudige therapie wordt vergeleken met viervoudige therapie. Het is hierdoor niet te bepalen welk effect aan welk deel van de driedelige toevoeging toebehoort.
- Patiënten met aantoonbare restziekte na consolidatie therapie zijn niet

gerandomiseerd en uitgesloten van de ITT analyse. Hierdoor zijn de resultaten mogelijk minder representatief voor de behandelpraktijk.

In 2012 heeft ZIN bovenstaande therapie met dinutuximab alfa beoordeeld. De conclusie in deze beoordeling was dat de therapie niet voldeed aan de stand van wetenschap en praktijk. Een belangrijke reden voor dit standpunt was dat dinutuximab alfa op het moment van de beoordeling nog geen EMA registratie had. In 2015 heeft de EMA echter een handelsvergunning uitgegeven voor dinutuximab alfa, waardoor dit argument niet meer geldend is. Andere argumenten waren dat dinutuximab alfa in slechts één fase 3 studie was onderzocht en enkel in combinatie met IL-2 en GM-CSF. Hierdoor is niet te achterhalen welk effect aan welke werkzame stof toebehoort, ook was er geen studie die de behaalde resultaten kon bevestigen. Deze argumenten zijn nu echter af te zwakken, door indirect bewijs uit de fase 3 studie met dinutuximab beta (studie 302 uit de EPAR, zie volgende alinea). Tot slot zijn er nu in tegenstelling tot in 2012 ook data op langere termijn beschikbaar (5-jaars OS: HR (95% CI) 0,62 (0,40 – 0,96)).

De resultaten uit SIOPEN studie 302 zijn niet zomaar te vergelijken met de COG studie (3-jaars EFS in de COG studie was 63%, t.o.v. 62-66% in de SIOPEN studie (complete respons (CR) groep). 3-jaars OS waren resp. 80% t.o.v. 71-72% (CR-groep)):

- Een overeenkomende controle groep ontbreekt, een goede indirecte vergelijking maken is hierdoor niet mogelijk.
- Dinutuximab alfa wordt in combinatie met IL-2 en GM-CSF toegediend. Dinutuximab beta wordt met of zonder IL-2 gegeven. Het is onbekend wat de invloed is van dit verschil.
- De doseringen van dinutuximab en IL-2 die worden aangehouden zijn niet gelijk.
- Dinutuximab alfa en beta zijn vergelijkbaar maar niet identiek. Het zijn complexe eiwitten en worden geproduceerd in verschillende cellijnen.
- Inzichten in de methodieken zijn beperkt, waardoor het moeilijk te controleren is in hoeverre een goede vergelijking gemaakt kan worden. Afwijkingen zijn (mogelijk) aanwezig, zoals in therapie voorafgaand aan onderhoudstherapie en het moment van randomisatie (startmoment meten uitkomstmaten).

Desalniettemin wordt in de praktijk de aanname gedaan dat dinutuximab alfa en dinutuximab beta uitwisselbaar zijn. Dit blijkt uit het feit dat de controle arm zonder dinutuximab beta in de SIOPEN studie (studie 301) is stopgezet op basis van het COG onderzoek met dinutuximab alfa. Verder is dinutuximab alfa in de Europese ziekenhuizen vervangen door dinutuximab beta, uiteraard deels uit noodzaak. Alhoewel het aannemelijk is dat beide anti-GD2 antilichamen met eenzelfde aangrijpingspunt op de kankercellen een vergelijkbaar effect op EFS en OS hebben, zijn de resultaten behaald in de COG studie, vanwege bovengenoemde redenen niet zonder meer te extrapoleren naar dinutuximab beta. In de SIOPEN studie 302 is er niet voor gekozen om een controle arm met dinutuximab alfa toe te voegen. Dit zou ethisch wel verantwoord zijn en meer zekerheid kunnen geven over de uitwisselbaarheid van beide antilichamen en dus ook meer zekerheid geven over het effect van dinutuximab beta t.o.v. enkelvoudige onderhoudstherapie met isotretinoïne.

Ondanks alle beperkingen lijkt het aannemelijk dat op basis van de COG studie ook dinutuximab beta met of zonder IL-2 t.o.v. isotretinoïne enkelvoudige therapie een gunstig effect op EFS en OS heeft. De kwaliteit van het bewijs is echter zeer laag.

#### Indirect vergelijking NICE<sup>13</sup>:

De indirecte vergelijking tussen isotretinoïne plus dinutuximab beta met of zonder



IL-2 (SIOPEN studie 302) en isotretinoïne monotherapie (COG studie) beschreven in het NICE appraisal document is matched-adjusted. De methode die is gebruikt voor het maken van de vergelijking staat niet beschreven en de kwaliteit hiervan is dus niet vast te stellen. Het risico op vertekening van de resultaten is daardoor niet uit te sluiten. De grootte van het geschatte effect is wel overtuigend in het voordeel van dinutuximab beta met of zonder IL-2: HR (95% CI) voor OS op 5,8 jaar: 0,63 (0,54 – 0,86). Dit komt eveneens overeen met het gevonden effect voor dinutuximab alfa i.c.m. IL-2 en GM-CSF: HR (95% CI) voor 5-jaars OS = 0,62 (0,40 – 0,96). Op basis van deze analyse heeft NICE geconcludeerd dat toevoeging van dinutuximab beta met of zonder IL-2 aan isotretinoïne een klinisch relevante verbetering geeft ten opzichte van isotretinoïne monotherapie.

In Nederland is sinds de publicatie van Yu et al. (2010) anti-GD2 therapie met dinutuximab, IL-2 en GM-CSF als aanvulling op isotretinoïne standaard onderhoudsbehandeling geworden voor patiënten met HR neuroblastoom. Ook internationaal is hier brede consensus over. Op anti-GD2 gebaseerde immuuntherapie wordt als een grote doorbraak gezien in de behandeling van een ziekte bij jonge kinderen met een zeer slechte prognose. Dinutuximab beta is momenteel het enige beschikbare anti-GD2 antilichaam in Europa.

### 2.3.3 Conclusie

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Desondanks meent het Zorginstituut dat het aannemelijk is dat dinutuximab beta in combinatie met isotretinoïne een klinisch relevant positief effect heeft op EFS en OS in de eerstelijns onderhoudsbehandeling bij patiënten van 12 maanden en ouder met HR neuroblastoom (met zowel *partiële* als *complete* respons na inductiechemotherapie en myeloablatieve chemotherapie en stamceltransplantatie) ten opzichte van isotretinoïne monotherapie. We varen hierbij op de indirecte vergelijkingen die zijn uitgevoerd door de EMA en NICE, waarin wordt geconcludeerd dat dinutuximab beta een klinisch relevante verbetering geeft t.o.v. isotretinoïne monotherapie. Verder wegen we mee dat het vanwege de gunstige effecten die zijn aangetoond in de klinische studie met dinutuximab alfa vanwege ethische redenen niet haalbaar meer is om een direct vergelijkende studie met dinutuximab beta+isotretinoïne(+IL-2) vs. isotretinoïne monotherapie te verwachten. Daarnaast hechten we belang aan het feit dat er internationaal consensus is dat anti-GD2 therapie met dinutuximab (+ eventueel IL-2 en eventueel GM-CSF) als aanvulling op isotretinoïne standaard onderhoudsbehandeling is geworden voor patiënten met HR neuroblastoom.

De toegevoegde waarde van IL-2 op EFS en OS acht het Zorginstituut echter nog niet aangetoond.

## 2.4 Ongunstige effecten

### 2.4.1 Evidentie

#### SIOPEN studie 302 (EPAR dinutuximab beta)<sup>9</sup>:

In de SPC wordt het bijwerkingenprofiel van dinutuximab beta ± IL-2 als volgt samengevat: De meest voorkomende bijwerkingen waren pyrexie (88%) en pijn (77%) ondanks behandeling met analgetica. Andere vaak voorkomende bijwerkingen waren overgevoeligheid (63%), braken (57%), diarree (51%), capillaireleksyndroom (40%) en hypotensie (39%).<sup>5</sup> Een overzicht van de meest frequent gerapporteerde ongunstige effecten en ernstige ongunstige effecten is opgenomen in tabel 4.

Van de patiënten behandeld met dinutuximab beta zonder IL-2 (N = 183) in SIOPEN studie 302, hebben 112 (61%) de behandeling afgemaakt. In de groep met IL-2 (N = 183) hebben 61 (33%) patiënten de behandeling afgemaakt. Respectievelijk 31

(17%) en 94 (51%) patiënten hebben de behandeling niet afgemaakt. Voor de overige patiënten is het onbekend of zij de behandeling wel of niet hebben afgemaakt (resp. 22% en 16%). De reden van het staken van de behandeling staat hierbij niet vermeld. Wel staat vermeld dat 17% in de IL-2 groep de behandeling heeft gestaakt als gevolg van minimaal 1 ernstig ongunstig effect, t.o.v. 6% in de behandelgroep zonder IL-2.

Twee patiënten uit SIOPEN studie 302 zijn mogelijk overleden aan een anafylactische reactie gerelateerd aan de studiemedicatie. Het is niet bekend in welke studiegroep deze 2 patiënten zaten en of de anafylactische reactie aan een specifiek middel wordt gerelateerd. Ernstige ongunstige effecten (graad 3-5) werden vaker gerapporteerd in de behandelgroep met IL-2: 46% versus 27%. (Ernstige) *interventiegerelateerde* ongunstige effecten zijn niet gerapporteerd.

Tabel 4: Frequent voorkomende ongunstige effecten

	Dinutuximab bèta (Qarziba®)
Frequent voorkomende ongunstige effecten ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Sepsis Lymfopenie Anafylactische reactie Verminderde eetlust, hypoalbuminemie, hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypofosfatemie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, dehydratie Agitatie, angst Perifere neuropathie, insult, paresthesie, duizeligheid, tremor Oftalmoplegie, papiloedeem, accommodatieafwijking, wazig zien, fotofobie Hartfalen, linkerventrikeldisfunctie, pericardieffusie Hypertensie Bronchospasme, dyspneu, respiratoir falen, longinfiltraat, pulmonaal oedeem, pleurale effusie, tachypnoea, laryngospasme Naussea, lipoedeem, ascites, abdominale distensie, ileus, droge lippen Dermatitis (waaronder exfoliatieve), erytheem, droge huid, hyperhidrose, petechiae, fotosensitiviteitsreactie Spierspasmen Oligurie, urineretentie, hyperfosfaturie, hematurie, proteïnurie Injectieplaatsreactie Afgenomen gewicht, afgenomen glomerulaire filtratiesnelheid, hypertriglyceridemie, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verlengde protrombinetijd, verlengde trombinetijd
Zeer frequent voorkomende ongunstige effecten ( $\geq 1/10$ )	Infectie (waaronder pneumonie, huidinfectie, herpesvirusinfectie, myelitis, encefalomyelitis), hulpmiddelgerelateerde infectie Anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie Overgevoeligheid, cytokinenvrijgavesyndroom Vochtretentie Hoofdpijn Mydriase, pupillotonie, oogedeem (ooglid, periorbitaal) Tachycardie Hypotensie, capillaireleksyndroom Hypoxie, hoesten Braken, diarree, constipatie, stomatitis Pruritus, rash, urticaria Pyrexie, koude rillingen, pijn, perifeer oedeem, gezichtsoedeem Toegenomen gewicht, toegenomen transaminasen, toegenomen gamma-glutamyltransferase, toegenomen bilirubine in het bloed, toegenomen creatininespiegels in bloed
Meest frequent voorkomende ernstige ongunstige effecten	Pijn graad 3-4 Ernstige anafylactische reacties Capillaireleksyndroom Oftalmoplegie, opticusatrofie

Indirect vergelijking EMA<sup>9</sup>:

Geen resultaten voor ongunstige effecten.

COG studie (Yu et al. (2010)<sup>8</sup> en EPAR dinutuximab alfa<sup>12</sup>):

In de SPC wordt het bijwerkingenprofiel van dinutuximab alfa, IL-2 en GM-CSF als volgt samengevat: De meest voorkomende (bij meer dan 30% van de patiënten) bijwerkingen die werden gerapporteerd tijdens de neuroblastoomstudies waren hypotensie (67%), pijn (66%), overgevoeligheid (56%), pyrexie (53%), urticaria (49%), capillaireleksyndroom (45%), anemie (45%), hypokaliëmie (41%), verminderd aantal bloedplaatjes (40%), hyponatriëmie (37%), verhoogde alanineaminotransferase (35%), verlaagd aantal lymfocyten (34%) en verlaagd aantal neutrofielen (31%). Er werden ook additionele bijwerkingen gerapporteerd die kenmerkend zijn voor een allergische respons – inclusief anafylactische reactie (18%) en bronchospasme (4%).<sup>11</sup>

Van de patiënten gerandomiseerd naar de dinutuximab alfa groep van de COG studie hebben 107 van de 113 de toegewezen studiemedicatie ontvangen, 78 patiënten (73%) hebben vervolgens de gehele behandeling afgemaakt. Van de patiëntengroep zonder dinutuximab alfa hebben 106 van de 113 patiënten de toegewezen studiemedicatie ontvangen en hebben 83 patiënten (78%) de behandeling afgemaakt. Resp. 18 (17%) en 4 (4%) van de patiënten zijn met de behandeling gestopt vanwege toxiciteit.

In de COG studie werd in de dinutuximab alfa behandelarm voor 96% van de patiënten minimaal één ernstig ongewenst effect gemeld (volgens de onderzoekers bijna allemaal interventie-gerelateerd). In de controlearm was dit 64%. Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten zijn niet gerapporteerd. In totaal kreeg 97% in de dinutuximab alfa groep te maken met een interventie gerelateerd ongunstig effect, t.o.v. 63% is de controlegroep. Pijn van graad 3 of 4 werd in 52% van de patiënten behandeld met anti-GD2 immuuntherapie waargenomen, versus 6% in de controlearm. Het capillaireleksyndroom werd gerapporteerd voor resp. 23% en 0% van de patiënten en werd gedeeltelijk toegewezen aan gebruik van IL-2. Graad 3 of 4 overgevoelighedsreacties werden bij resp. 25% en 1% van de patiënten gerapporteerd en werd eveneens gedeeltelijk toegewezen aan het gebruik van IL-2. Andere bijwerkingen van graad 3-4 die relatief vaak voorkwamen waren koorts (39% vs. 6%) en infecties (53% vs. 29%) Eén patiënt overleed tijdens de studie aan een IL-2 overdosis (medicatiefout). Geen andere aan de behandeling gerelateerde sterftegevallen zijn gemeld.

De percentages stakers van de behandeling als gevolg van toxiciteit en de percentages patiënten met ernstige ongunstige effecten uit de SIOPEN en de COG studie zijn in tabel 5 naast elkaar gezet. Of het hier gaat om interventie gerelateerde ongunstige effecten wordt niet vermeld.

Tabel 5: % stakers en ernstige ongunstige effecten uit de SIOPEN en de COG studie naast elkaar weergegeven:

Ongunstige effect:	Isotretinoïne (COG)	Dinutuximab alfa, IL-2, GM-CSF, isotretinoïne (COG)	Dinutuximab beta, isotretinoïne (SIOPEN)	Dinutuximab beta, IL-2, isotretinoïne (SIOPEN)
Stakers a.g.v. toxiciteit*	4%	17%	6%	17%
Ernstige ongunstige effecten	64%	96%	27%	46%

\* Voor de SIOPEN studie 302 wordt de definitie stakers van de behandeling als gevolg van ernstige ongunstige effecten gehanteerd.

Indirect vergelijking NICE<sup>13</sup>:

Geen resultaten voor ongunstige effecten.

*2.4.2 Discussie*

De kwaliteit van bewijs omtrent de ongunstige effecten is niet hoog. Dezelfde beperkingen als eerder besproken in deel 3.3 zijn ook hier geldend.

SIOPEN studie 302 (EPAR dinutuximab beta)<sup>9</sup>:

In SIOPEN studie 302 ontbreekt een controlegroep zonder dinutuximab beta. Het is daarom niet mogelijk een volledig beeld te krijgen van het bijwerkingenprofiel van dinutuximab beta met of zonder IL-2. Dinutuximab beta is door de EMA geregistreerd onder uitzonderlijke omstandigheden. Voorwaarde hieraan is wel dat de fabrikant van dinutuximab beta de veiligheid blijft monitoren door middel van een register en hier jaarlijks updates over aanlevert.

Over het algemeen valt op dat een redelijk groot percentage van de patiënten de behandeling niet afmaakt. De reden hiervan wordt echter niet gespecificeerd. Het percentage dat de behandeling niet afmaakt is bij de IL-2 groep duidelijk groter: 61% vs. 33%. Ernstige ongunstige effecten werden vaker gerapporteerd in de behandelgroep met IL-2: 46% versus 27%. Het is niet bekend in hoeverre deze (ernstige) ongunstige effecten interventiegerelateerd zijn. De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten zijn pijn, overgevoeligheidsreacties en het capillairleksyndroom.

Pijn is een vaak voorkomend en vaak ernstig ongunstig effect gerelateerd aan dinutuximab beta en IL-2. Pijnbehandeling is daarom vereist, met o.a. opiaten. Overgevoeligheidsreactie komen ook vaak voor en kunnen eveneens ernstig zijn. Premedicatie is daarom vereist en eventueel kan een spoedbehandeling van de overgevoeligheidsreactie noodzakelijk zijn. Tot slot valt op dat (ernstige) capillairleksyndroom vaak is gemeld. Twee patiënten uit de SIOPEN studie 302 zijn mogelijk aan gebruik van de studiemedicatie overleden (graad 5 bijwerking). Nadere informatie hierover ontbreekt.

COG studie (Yu et al. (2010)<sup>8</sup> en EPAR dinutuximab alfa<sup>12</sup>):

Toevoegen van dinutuximab alfa, IL-2 en GM-CSF aan isotretinoïne leidt tot een klinisch relevant hoger percentage stakers van de therapie en ernstige graad 3-5 ongunstige effecten. Het is niet bekend in hoeverre deze ernstige ongunstige effecten interventiegerelateerd zijn. Het percentage interventiegerelateerde ongunstige effecten, ongeacht ernst, is verhoogd in de dinutuximab alfa, IL-2, GM-CSF en isotretinoïne groep (97% vs. 63%). Aangezien dinutuximab alfa in de COG studie wordt gebruikt in combinatie met GM-CSF en IL-2, is het moeilijk het causale verband tussen een (interventiegerelateerd) ongunstig effect en een specifiek geneesmiddel te bepalen. Ook kunnen om deze reden, net als andere reeds in deel 3.3 genoemde redenen, de resultaten uit de COG studie niet 1 op 1 geëxtrapoleerd worden naar dinutuximab beta.

Dat de resultaten gerapporteerd in de EPAR van dinutuximab beta slecht te vergelijken zijn met de resultaten gerapporteerd voor de COG studie blijkt uit het feit dat in de *controlegroep* van de COG studie een veel hoger percentage ernstige ongunstige effecten wordt gerapporteerd (64%) dan voor de patiënten behandeld met isotretinoïne + dinutuximab beta met of zonder IL-2 (27% en 46%). Dit verschil is niet te verklaren en het is onwaarschijnlijk dat dit aan de onderzochte interventies toe te wijzen is. Hierdoor is het niet duidelijk in hoeverre ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (graad 3-5) vaker voorkomen bij een behandeling met isotretinoïne en dinutuximab beta t.o.v. isotretinoïne

monotherapie. Ook is het niet duidelijk in hoeverre toevoeging van dinutuximab beta aan isotretinoïne leidt tot meer stakers als gevolg van ongunstige effecten. Het is echter aannemelijk dat bovenstaande risico's toenemen door toevoeging van dinutuximab beta. Aangezien dinutuximab beta wordt ingezet in de behandeling van een veelal fatale ziekte met ontoereikende behandelopties, zijn ernstige bijwerkingen eerder te accepteren. De EMA beoordeelde de balans tussen baten en risico's vooralsnog als positief.

#### *2.4.3 Conclusie*

De meest voorkomende ongunstige effecten zijn pyrexie en pijn ondanks behandeling met analgetica. Andere vaak voorkomende ongunstige effecten zijn overgevoeligheid, braken, diarree, capillaireleksyndroom en hypotensie. Op basis van de beschikbare gegevens is het onduidelijk in hoeverre ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (graad 3-5) vaker voorkomen bij een behandeling met isotretinoïne en dinutuximab beta t.o.v. isotretinoïne monotherapie. Ook is het onduidelijk in hoeverre toevoeging van dinutuximab beta aan isotretinoïne leidt tot meer stakers als gevolg van ongunstige effecten. Het is echter aannemelijk dat bovenstaande risico's toenemen door toevoeging van dinutuximab beta. Het risico op ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten neemt significant toe door toevoeging van IL-2 aan isotretinoïne en dinutuximab beta.

## **2.5 Ervaring**

Dinutuximab beta is sinds mei 2017 door de EMA geregistreerd en sinds die tijd worden patiënten met HR neuroblastoom hiermee behandeld in het Prinses Máxima Centrum.

Voordat anti-GD2 immunotherapie beschikbaar was in Nederland reisden patiënten naar de Verenigde Staten voor een behandeling. Vanaf 2016 konden patiënten in Nederland behandeld worden met dinutuximab alfa en vanaf mei 2017 dinutuximab beta. Dinutuximab wordt tot op heden toegepast i.c.m. IL-2 en GM-CSF. Het gaat gezien de incidentie van HR neuroblastoom om zeer lage patiëntaantallen. Daarmee is de ervaring met dinutuximab in Nederland beperkt.<sup>1</sup>

## **2.6 Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid van dinutuximab beta is te vinden in de SPC.<sup>5</sup>

#### *Contra-indicaties*

Acute graft-versus-hostziekte van graad 3 of 4 of uitgebreide chronische graft-versus-hostziekte.

#### *Specifieke groepen*

De veiligheid en werkzaamheid van dinutuximab beta bij kinderen jonger dan 12 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Markers voor de nier- en leverfunctie (resp. eGFR en bilirubine) vertoonden geen relatie met blootstelling (C<sub>max</sub> en AUC).

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van dinutuximab beta op zwangerschap, borstvoeding of vruchtbaarheid. Indien van toepassing, wordt aanbevolen anticonceptieve maatregelen te treffen en geen borstvoeding te geven.

#### *Interacties*

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Een risico van indirecte

vermindering van CYP-activiteit als gevolg van hogere spiegels van TNF- $\alpha$  en IL-6 en dus interacties met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, kan niet worden uitgesloten.

Door hun immunosuppressieve werking wordt gelijktijdige behandeling met corticosteroïden niet aanbevolen binnen 2 weken voor de eerste behandelkuur tot 1 week na de laatste behandelkuur met dinutuximab beta, behalve in levensbedreigende situaties.

Vaccinaties moeten worden vermeden tijdens de toediening van dinutuximab beta tot 10 weken na de laatste behandelkuur, vanwege immuunstimulatie door dinutuximab beta en een mogelijk risico van zeldzame neurologische toxiciteiten. Gelijktijdig gebruik van intraveneuze immunoglobulinen wordt niet aanbevolen aangezien ze kunnen interfereren met van dinutuximab bèta afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Neuropathische pijn treedt meestal op aan het begin van de behandeling en medicatie met analgetica, waaronder intraveneuze opioïden, voorafgaand aan, tijdens en na elke infusie van dinutuximab beta is vereist.

Ernstige infusiegerelateerde reacties kunnen zich voordoen, zoals het cytokinenvrijgavesyndroom (CRS), anafylactische en overgevoelighedsreacties. Premedicatie is vereist. Het optreden van een ernstige infusiegerelateerde reactie vereist onmiddellijke stopzetting van de behandeling met dinutuximab beta en kan spoedbehandeling noodzakelijk maken.

Capillaireleksyndroom (CLS) kan zich voordoen. Neurologische oogafwijkingen kunnen voorkomen. Perifere neuropathie is gemeld.

Als gevolg van eerdere behandelingen is het waarschijnlijk dat patiënten immuungecompromitteerd zijn. Aangezien ze meestal een centrale veneuze katheter in situ hebben, is er bij hen sprake van een risico van het ontstaan van een systemische infectie.

Met Qarziba zijn hematologische toxiciteiten gemeld, zoals erytopenie, trombocytopenie en neutropenie.

Regelmatige monitoring van de leverfunctie en elektrolyten wordt aanbevolen.

## **2.7 Gebruiksgemak**

Dinutuximab beta is bedoeld voor intraveneuze infusie. Het betreft een intensieve behandeling met 5 kuren waarin per kuur wordt toegediend over meerdere dagen. Patiënten zitten hierdoor langdurig aan een infuus vast. IL-2 wordt subcutaan toegediend (5 kuren van 10 toedieningen). Ziekenhuisopname is noodzakelijk voor meerdere dagen. Toediening moet gebeuren onder supervisie van een oncoloog en een professional die weet hoe er met eventuele ernstige overgevoelighedsreacties omgegaan moet worden.<sup>5</sup>

## **2.8 Eindconclusie therapeutische waarde**

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Desondanks meent het Zorginstituut dat het aannemelijk is dat dinutuximab beta in combinatie met isotretinoïne een klinisch relevant positief effect heeft op EFS en OS in de eerstelijns onderhoudsbehandeling bij patiënten van 12 maanden en ouder met HR neuroblastoom (met zowel *partiële* als *complete* respons na inductiechemotherapie en myeloablatieve chemotherapie en stamceltransplantatie) ten opzichte van isotretinoïne monotherapie. We varen hierbij op de indirecte vergelijkingen die zijn uitgevoerd door de EMA en NICE, waarin wordt geconcludeerd dat dinutuximab beta een klinisch relevante verbetering geeft t.o.v. isotretinoïne monotherapie. Verder wegen we mee dat het vanwege de gunstige effecten die zijn aangetoond in de klinische studie met dinutuximab alfa

vanwege ethische redenen niet haalbaar meer is om een directvergelijkende studie met dinutuximab beta+isotretinoïne(+IL-2) vs. isotretinoïne monotherapie te verwachten. Daarnaast hechten we belang aan het feit dat er internationaal consensus is dat anti-GD2 therapie met dinutuximab (+ eventueel IL-2 en eventueel GM-CSF) als aanvulling op isotretinoïne standaard onderhoudsbehandeling is geworden voor patiënten met HR neuroblastoom. De toegevoegde waarde van IL-2 op EFS en OS acht het Zorginstituut echter nog niet aangetoond.

De meest voorkomende ongunstige effecten zijn pyrexie en pijn ondanks behandeling met analgetica. Andere vaak voorkomende ongunstige effecten zijn overgevoeligheid, braken, diarree, capillaireleksyndroom en hypotensie. Op basis van de beschikbare gegevens is het onduidelijk in hoeverre ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (graad 3-5) vaker voorkomen bij een behandeling met isotretinoïne en dinutuximab beta t.o.v. isotretinoïne monotherapie. Ook is het onduidelijk in hoeverre toevoeging van dinutuximab beta aan isotretinoïne leidt tot meer stakers als gevolg van ongunstige effecten. Het is echter aannemelijk dat bovenstaande risico's toenemen door toevoeging van dinutuximab beta. Het risico op ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten neemt significant toe door toevoeging van IL-2 aan isotretinoïne en dinutuximab beta. Aangezien dinutuximab beta wordt ingezet in de behandeling van een veelal fatale ziekte met ontoereikende behandelopties, zijn ernstige ongunstige effecten eerder te accepteren. De EMA beoordeelde de balans tussen baten en risico's vooralsnog als positief.

Bij patiënten met hoog-risico neuroblastoom van 12 maanden en ouder, die eerder werden behandeld met inductiechemotherapie gevolgd door myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie en een complete of partiële respons bereikten, heeft dinutuximab beta in combinatie met isotretinoïne een meerwaarde t.o.v. isotretinoïne monotherapie. De therapeutische waarde van IL-2 additie bij HR neuroblastoom patiënten zonder complete respons na inductie- en consolidatietherapie is momenteel nog onvoldoende aangetoond, de conclusie is daarom minderwaarde.





### 3 Stand van de wetenschap en praktijk

Dinutuximab beta (Qarziba®) in combinatie met isotretinoïne bij de eerstelijns onderhoudstherapie van HR-neuroblastoom patiënten ouder dan 12 maanden die eerder werden behandeld met inductiechemotherapie en minstens een partiële respons bereikten, gevolgd door myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie en wel of niet een complete respons bereikten *voldoet* aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Extra toevoeging van IL-2 aan dinutuximab beta (Qarziba®) en isotretinoïne bij de eerstelijns onderhoudstherapie van HR-neuroblastoom patiënten ouder dan 12 maanden die eerder werden behandeld met inductiechemotherapie en minstens een partiële respons bereikten, gevolgd door myeloablatieve therapie en stamceltransplantatie en geen complete respons bereikten *voldoet niet* aan de stand van de wetenschap en praktijk.



## 4 Literatuur

1. Stichting kinderoncologie Nederland (SKION). <https://www.skion.nl/> (geraadpleegd op 10 augustus 2018).
2. Shohet J. Neuroblastoma. *BMJ* 2017;357.
3. Simon T, et al. 2017 GPOH Guidelines for diagnosis and treatment of patients with neuroblastic tumors. *Klin Padiatr* 2017; 299: 147-167.
4. SKION, behandelrichtlijnen. <https://www.skion.nl/voor-professionals/behandelrichtlijnen/protocollen/353/nbl2009/> (geraadpleegd op 10 augustus 2018).
5. EMA. Dinutuximab beta (Qarziba®), Samenvatting van productkenmerken (SPC). 2017.
6. Perez Horta Z, Goldberg JL and Sondel PM. Anti-GD2 mAbs and next-generation mAb-based agents for cancer therapy. *Immunotherapy* 2016; 8(9): 1097-1117.
7. EMA. Dinutuximab beta (Qarziba®), webpage: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003918/human\\_med\\_002104.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003918/human_med_002104.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (geraadpleegd op 10 augustus 2018).
8. Yu AL, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N ENGL J MED* 2010; 363;14.
9. EMA. Dinutuximab beta (Qarziba®), openbaar beoordelingsrapport (EPAR). 2017.
10. Zorginstituut Nederland (ZIN). Standpunt immunotherapie ch14.18+GM-CSF+IL2 bij hoogrisico neuroblastoom. 2012.
11. EMA. Dinutuximab (Unituxin®), Samenvatting van productkenmerken (SPC). 2015.
12. EMA. Dinutuximab (Unituxin®), openbaar beoordelingsrapport (EPAR). 2015.
13. National institute for health and care excellence (NICE). Final appraisal document. Dinutuximab beta for treating neuroblastoma. July 2018.



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
<p>SIOPEN studie 302.</p> <p>Onderdeel van de EPAR.</p>	<p>Fase 3, open label studie. RCT en een historische vergelijking.</p> <p>Mediane follow up duur: onbekend. Data tot 3 jaar beschikbaar.</p> <p>Full-analysis-set (FAS) analyse.</p>	<p>N = 370 (180:190)</p> <p>Historische vergelijking N = 367 + 450)</p>	<p>HR neuroblastoom, eerstelijns therapie. Patiënten met minimaal een partiële respons na inductietherapie.</p>	<p>Dinutuximab beta en isotretinoïne met of zonder IL-2. Historische controle vergelijkt met isotretinoïne monotherapie.</p>	<p>o.a. OS en EFS</p>	<p>Een placebo-behandelarm wordt als onethisch gezien, hierom is een historische vergelijking met enkelvoudige isotretinoïne therapie onderdeel van de studie.</p>

COG studie ANBL0032.  Yu et al., 2010 (en EPAR)	Fase 3, open label, RCT.  Mediane follow up duur: 2,1 jaar. Data tot 2 jaar beschikbaar. In de EPAR staan echter data op langere termijn gepresenteerd (tot 5 jaar).  Intention-to-treat (ITT) analyse.	N = 226 (113:113)	HR neuroblastoom, eerstelijns therapie. Patiënten met minimaal een partiële respons na inductietherapie. Patiënten met aantoonbare restziekte na stamceltransplantatie werden geëxcludeerd voor randomisatie.	Isotretinoïne versus Isotretinoïne met dinutuximab, IL-2 en GM-CSF.*	o.a. OS en EFS.	Studie met dinutuximab (Unituxin® i.p.v. dinutuximab beta (Qarziba®).  Dinutuximab wordt gecombineerd met IL-2 en GM-CSF, waardoor de afzonderlijke effecten niet bekend zijn.
---	---	-------------------	---	--	-----------------	--

\*NICE maakt eveneens een indirecte vergelijking tussen de placebogroep uit de COG studie en de resultaten uit SIOPEN studie 302.

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Studie 303 uit de EPAR	Studie bij patiënten met gerecidiveerd of refractair neuroblastoom, in plaats van primair HR neuroblastoom
Studie 202 uit de EPAR	Studie bij patiënten met gerecidiveerd of refractair neuroblastoom, in plaats van primair HR neuroblastoom
Studie 301 uit de EPAR	Studie vroegtijdig stopgezet omdat behandelarm zonder dinutuximab beta als onethische werd beoordeeld





### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
SKION	11 juni 2018	Behandelrichtlijnen ( <a href="https://www.skion.nl/voor-professionals/behandelrichtlijnen/protocollen/353/nbl2009/">https://www.skion.nl/voor-professionals/behandelrichtlijnen/protocollen/353/nbl2009/</a> )