Direktoratet for medisinske produkter

Natriumtiosulfat (Pedmarqsi)

Til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn med lokaliserte, ikke-metastatiske, solide svulster.

ID2020_084

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

06.08.2025

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider

(www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Pedmarqsi (natriumtiosulfat). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at natriumtiosulfat har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Norgine Danmark AS. De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av natriumtiosulfat i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2020_084 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk [nå Direktoratet for medisinske produkter] for natriumtiosulfat (Pedmarqsi) til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn med lokaliserte, ikke-metastatiske, solide svulster.
Legemiddelfirma	Norgine Danmark AS
Preparat	Pedmarqsi
Virkestoff	Natriumtiosulfat
ATC-kode	V03AF
Aktuell indikasjon	Pedmarqsi er indisert til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos pasienter 1 måned til < 18 år med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster.
Virkningsmekanisme	Virkningsmekanismen er ikke fullt ut forstått. Det er foreslått at natriumtiosulfat nøytraliserer frie radikaler og reduserer oksidativ skade på cellene i sneglehuset som forårsakes av cisplatin. Natriumtiosulfat kan også reagere med cisplatin og danne inaktive platina-tiosulfatkomplekser. Dette reduserer mengden fritt cisplatin som er tilgjengelig til å skade celler i sneglehuset.
Dosering	Natriumtiosulfat administreres som en infusjon over 15 minutter, 6 timer etter avsluttet cisplatin-administrasjon, når cisplatin-infusjonen varer i maksimalt 6 timer. Den anbefalte dosen er vektbasert og normalisert til kroppsoverflate: >10 kg = 12,8 g/m^2 5-10 kg = 9,6 g/m^2 <5 kg = 6,4 g/m^2 Natriumtiosulfat skal administreres etter hver dose med cisplatin, dvs. at varigheten av behandlingen med natriumtiosulfat skal sammenfalle med varigheten av cisplatinbehandlingen.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Cisplatin-indusert ototoksisitet	
Om sykdommen	Ototoksisitet er en vanlig bivirkning av cisplatinbehandling og oppstår som følge av at cisplatin akkumuleres i sneglehuset. Cisplatin forårsaker betennelsestilstander i området og påfører skade på de ytre hårcellene slik at de dør. Ototoksisitet utvikler seg ofte tidlig i behandlingsforløpet, forverres med gjentatte doser, og resulterer i permanent, ofte bilateral skade. Hørselstapet begynner vanligvis i de høyere frekvensene og sprer seg gradvis til midtfrekvensene ved økt eksponering for cisplatin. Hos barn kan hørselsskade ha alvorlige konsekvenser for tale- og språkutvikling, noe som igjen kan påvirke sosiale interaksjoner, utdanningsmuligheter og livskvalitet.
Pasientgrunnlag i Norge	Antatt pasientgrunnlag i Norge er 12 pasienter per år. Pasientgrunnlaget begrenses av at cisplatin i norsk klinisk praksis administreres utover 6 timer for enkelte kreftformer mens natriumtiosulfat i henhold til indikasjonen skal administreres som en infusjon over 15 minutter, 6 timer etter avsluttet cisplatin-administrasjon, når cisplatin-infusjonen varer i maksimalt 6 timer. Dersom norsk klinisk praksis endres til å følge internasjonal praksis for administrering av cisplatin kan pasientgrunnlaget for metoden øke.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det eksisterer per i dag ingen annen medikamentell behandling til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet. Ved indikasjon på hørselsskade kan endring av cytostatika fra cisplatin til karboplatin vurderes med risiko for redusert antitumoreffekt. Ved diagnose hørselsskade/-tap fokuserer behandlingen på å redusere konsekvensene av hørselstap gjennom bruk av høreapparater, tale- og språkterapi og alternative kommunikasjonsstrategier. Overvåkning, tilpasning av behandling og oppfølging er svært viktig for å redusere konsekvensene av ototoksisitet på tale- og språkutvikling og livskvalitet hos barn som er rammet.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Cisplatin-behandlede pasienter i alder 1 måned til <18 år med lokaliserte, ikke-metastatiske, solide svulster.
Intervensjon	Natriumtiosulfat gitt etter dagens standardbehandling med cisplatin i henhold til godkjent preparatomtale
Komparator	Dagens standardbehandling med cisplatin
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	Multisenter, randomisert, kontrollert, åpen* fase III studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 91,4 år

*Allokering til studiearm var blindet for deltagere, behandlende lege og lokal audiolog, men det var ingen placebobehandling. Audiometridata ble sendt til blindet, sentral vurdering.

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Norgine og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Cisplatin med natriumtiosulfat	Cisplatin uten natriumtiosulfat	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 617 460**	**156 246**	**1 461 214**
Totale QALYs Totale leveår	**15,6** **19,1**	**14,3** **19,1**	**1,3** **0**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**1 122 702** **N/A**		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av natriumtiosulfat som forebyggende behandling mot cisplatin-indusert ototoksisitet har blitt sammenlignet direkte med relevant komparator i COG ACCL0431-studien og SIOPEL-6-studien som begge er randomiserte, kontrollerte, åpne, multisenter, fase 3 studier. I metodevurderingen har DMP lagt data fra COG ACCL0431-studien til grunn, og informasjon fra SIOPEL-6 studien er kun benyttet som støtte til egne vurderinger. COG ACCL0431-studien randomiserte 125 barn i alderen 1 til 18 år 1:1 til enten behandling med natriumtiosulfat, administrert etter hver dose cisplatin gitt i henhold til dagens standardbehandling med cisplatin, eller til behandling med cisplatin alene. Det primære endepunktet var andelen pasienter med hørselstap målt fire uker etter siste cisplatindose, vurdert etter ASHA-kriteriene. I effektpopulasjonen (n=104) var andelen pasienter med hørselstap 28,6 % og 56,4 % i hhv intervensjons- og komparatorarmen, noe som tilsvarer en statistisk signifikant og klinisk betydningsfull reduksjon i risikoen for hørselstap på 48 % etter behandling med natriumtiosulfat (relativ risiko: 0,516; 95 % KI: 0,318–0,839; p-verdi = 0,004). Alvorligheten av hørselstapet hos pasienter med hørselstap ble ikke vurdert i studien, men audiometridataene ble re-evaluert etter SIOP-kriteriene i en post-hoc-analyse utført av Orgel et al (1). Analysen viste at blant pasienter med hørselstap var andelen med moderat til alvorlig hørselstap (SIOP Grad ≥2) [redacted] og [redacted] i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen.

I den helseøkonomiske analysen er effektdata fra 3 kilder benyttet til å modellere fordelingen av pasienter inn i helsetilstandene «minimalt/ikke hørselstap», «mildt hørselstap», «moderat hørselstap», «markert hørselstap» og «alvorlig hørselstap». Andelen pasienter i helsetilstanden «minimalt/ikke hørselstap» estimeres basert på data fra effektpopulasjonen i COG ACCL0431-studien (etter ASHA kriteriene). Andelen pasienter i helsetilstandene «mildt hørseltap» og «moderat til alvorlig hørselstap» modelleres på bakgrunn av fordelingen av pasientene med hørselstap etter alvorlighetsgrad av hørselstap i studien til Orgel et al. (basert på SIOP kriteriene). Andelen pasienter i helsetilstanden «moderat til alvorlig hørseltap» fordeles videre mellom helsetilstandene «moderat», «markert» og «alvorlig» hørselstap basert på en ekstern studie av Knight et al. (15) der graden av alvorlighet av hørselstap ble vurdert basert på Brock-skalaen.

Helserelatert livskvalitet var ikke inkludert som utfallsmål i hverken COG ACCL0431-studien eller SIOPEL-6-studien og i den helseøkonomiske analysen er livskvalitetsdata hentet fra eksterne studier. Det er lagt til grunn at livskvaliteten synker med alvorlighetsgraden av hørselstapet.

I COG ACCL0431-studien var forekomsten av de vanligste uønskede hendelser tilnærmet lik mellom behandlingsarmene. Uønskede medisinske hendelser av Grad ≥3 som ble rapportert med frekvens ≥ 10 % på tvers av behandlingsarmene, og som forekom oftere i intervensjonsarmen sammenlignet med

komparatorarmen, inkluderte hypofosfatemi, hyponatremi, hypernatremi og stomatitt. Alvorlige uønskede hendelser (dødelige og ikke-dødelige) ble kun registrert for pasienter i intervensjonsarmen. De hyppigst rapporterte alvorlige uønskede hendelsene var febril nøytropeni (20 %), redusert nøytrofiltall (17 %), reduserte antall blodplater (14 %), redusert antall hvite blodceller (14 %) og anemi (12 %). Totalt opplevde 6 barn (10 %) alvorlige uønskede hendelser som ble ansett som relatert til natriumtiosulfat. Ingen dødsfall ble rapportert med mistanke om relasjon til behandling med natriumtiosulfat. En pasient i intervensjonsarmen avsluttet behandling pga. en Grad 2 uønsket medisinsk hendelse.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at barn som får natriumtiosulfat som forebyggende behandling mot cisplatin-indusert hørselstap i gjennomsnitt får 1,3 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med dagens standardbehandling med cisplatin. Behandling med natriumtiosulfat reduserer forekomst av hørselstap og dette forbedrer livskvaliteten til pasientene. Natriumtiosulfat har ikke effekt på levetid i modellen.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Den helseøkonomiske analysen inkluderer legemiddelkostnaden for natriumtiosulfat, samt kostnader forbundet med premedisinering med kvalmestillende legemidler, administrasjonskostnader, kostnader knyttet til behandling og oppfølging av hørselstap, pasientens tidsbruk og transport. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med natriumtiosulfat er ca. 1,6 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er ca. 1,5 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med cisplatin uten natriumtiosulfat. Forskjellen i kostnadene skyldes hovedsakelig legemiddelkostnaden for natriumtiosulfat.

DMP har estimert at merkostnad for behandling med natriumtiosulfat sammenliknet med behandling med cisplatin uten natriumtiosulfat, basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen, er 1,1 million NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I henhold til DMPs retningslinjer og Beslutningsforum sak 048-2020 om veiledende kriterier for bruk av skjønn ved vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer som følger av hovedtilstand, er det som hovedregel alvorlighetsgraden av følgeplagene alene – og ikke av hovedtilstanden - som skal vurderes og beregnes ved vurdering av tiltak som rettes mot plager som følger av hovedtilstanden og ikke har virkning på denne. Natriumtiosulfat skal brukes til å forebygge hørseltap som er en følgeplage (bivirkning) hos noen kreftpasienter som behandles med cisplatin. Det er derfor i utgangspunktet alvorlighetsgraden av hørseltap isolert og ikke av hovedtilstanden kreft som skal beregnes.

Unntaksvis kan imidlertid alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inklusive følgeplagene også vurderes og beregnes når tiltaket er rettet mot følgeplagene. Dette gjelder i de tilfeller der gitte kriterier i stor grad er oppfylt (se Kapittel 4.2 for utfyllende informasjon). I beslutningen kan Beslutningsforum skjønnsmessig vektlegge alvorlighetsgraden.

DMP vurderer at flere av unntakskriteriene er oppfylt. Hørselstapet ville ikke oppstått dersom pasientene ikke hadde hatt kreft i utgangspunktet, som behandles med cisplatin. Natriumtiosulfat er i tillegg kun indisert for cisplatin-indusert hørseltap, og virker spesifikt mot tilstanden bl.a. ved å redusere mengden fritt cisplatin som er tilgjengelig til å skade celler i sneglehuset. Av den grunn mener DMP at det også er rimelig å presentere alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inkludert følgeplagene.

Beregning av alvorlighet ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap som følge av sykdom, inkludert følgeplagene, på ca. 26 QALY. DMP vurderer at reell APT kan være noe lavere, særlig grunnet potensialet for adapsjon. Dersom nyttetapet knyttet til hørseltap ikke tas med i beregningen, er beregnet APT 20,4 QALY. Det vil si at pasientene mister 5,4 QALY på grunn av cisplatin-indusert hørseltap av de 25,8 QALY som de mister totalt (kreft og cisplatin-indusert hørseltap).

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk natriumtiosulfat ved behandling av cisplatin-indusert ototoksisitet vil være om lag 23 millioner NOK per budsjettår. Det er lagt til grunn at 12 pasienter vil behandles med natriumtiosulfat i hvert budsjettår, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det er vist i to uavhengige studier at forebyggende behandling med natriumtiosulfat gir en statistisk signifikant og klinisk relevant redusert risiko for hørselstap hos barn som behandles med cisplatin. Det er likevel usikkerhet knyttet til modellert relativ effekt fordi effektdataene som ligger til grunn i analysen er basert på få pasienter og stammer fra tre forskjellige kilder som benytter tre ulike skalaer for vurdering av hørsel.

- Forekomst av hørseltap i modellen er basert på resultater fra COG ACCL0431-studien. Overførbarheten av studieresultatene til klinisk praksis er usikker fordi studien omfatter få pasienter og vurdering av hørsel var basert på kriterier som ikke er utviklet for evaluering av cisplatin-indusert ototoksisitet (ASHA kriteriene)
- Alvorlighetsgraden av hørselstap ble ikke målt i COG-ACCL0431-studien, og Norgine har benyttet forskjellige kilder for alvorlighetsgrad av hørselstap i modellen. Dataene som legges til grunn er basert på få observasjoner.
- Totalt er tre ulike skalaer benyttet for vurdering av alvorlighetsgrad av hørsel uten noen justering mellom disse. Ingen av skalaene benyttes i norsk klinisk praksis.

Usikkerhetene knyttet til valg av kilde og skala for hhv vurdering av forekomst av hørselstap og vurdering av alvorlighet av hørselstap i modellen er forsøkt belyst i to scenarioanalyser. Resultatene viser en økning i IKER på hhv 105 000 NOK og 146 000 NOK. De medisinske fagekspertene vurderte at dataene på forekomst av hørselstap som er lagt til grunn i den første scenarioanalysen kan være representative for klinisk praksis. Skalaen for vurdering av hørselstap som er lagt til grunn benyttes imidlertid ikke i norsk klinisk praksis. DMP vurderer at den største utfordringen er at effektdataene, uansett hvilken kilde som benyttes i analysen, er basert på et begrenset antall pasienter. Det innebærer at det er få observasjoner til å informere den helseøkonomiske modellen. Den totale påvirkningen på IKER av usikkerhetsmomentene listet over er derfor ukjent.

Den største usikkerheten i analysen er knyttet til om nyttevektene for helsetilstandene i modellen er representative for populasjonen og tilstanden som metodevurderingen gjelder. Dette fordi nyttevektene er hentet fra en ekstern studie med barn uten kreft som ikke har mottatt behandling med natriumtiosulfat og der årsaken til hørselstapet er ukjent. Livskvalitetsvurderingene er basert på vurderinger gjort av foreldre, og ikke barna som er rammet. I tillegg er måleverktøyet en modifisert versjon av HUI3. Det siste gjør det vanskelig å sammenligne nyttevektene med andre kilder. Usikkerheten knyttet til valg av nyttevekter er belyst i en scenarioanalyse som resulterer i en økning i IKER på 258 000 NOK. Kilden til nyttevektene i scenarioet er imidlertid i hovedsak den samme som i hovedanalysen, og DMP har ikke funnet andre kilder til nyttevekter som bedre reflekterer populasjonen og tilstanden som metodevurderingen omfatter.

Utover dette mener DMP at det er en svakhet at Norgine ikke diskuterer muligheten for tilpasning til tilstanden (adapsjon) i et livstidsperspektiv i innsendelsen, og at modellen ikke reflekterer dette potensialet. Det er kun benyttet en nyttevekt per helsetilstand for hele løpetiden til modellen. De medisinske fagekspertene vurderte at blant pasienter med mildt til moderat hørselstap er det sannsynlig at en andel pasienter vil få endring i sin livskvalitet over tid fra tidspunktet da hørselstapet inntraff. DMP har vurdert å belyse dette med en utforskende scenarioanalyse. Potensialet for adapsjon er størst i komparatorarmen og vil kunne føre til en mindre nyttegevinst i analysen. DMP ser imidlertid at det er en rekke faktorer som kan påvirke potensialet for adapsjon til hørselstapet over tid, og at disse trekker i ulike retninger. Fordi potensialet for adapsjon omfatter få pasienter, vurderer DMP at adapsjon over tid vil ha begrenset innvirkning på IKER. DMP har derfor valgt å ikke utforske dette videre.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

Sykdom 5

Helseøkonomisk analyse 5

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 6

Innholdsfortegnelse **10**

Liste over tabeller **13**

Liste over figurer **15**

Logg **16**

Forkortelser **18**

1. Bakgrunn **19**

1.1 Oversikt over oppdraget 19

1.1.1 Intervensjon 19

1.1.2 Oppdragsramme 19

1.2 Cisplatin-indusert ototoksisitet 20

1.2.1 Symptomer på cisplatin-indusert ototoksisitet og gradering av ototoksisitet 20

1.3 Forebygging og behandling av cisplatin-indusert ototoksisitet i norsk klinisk praksis 21

1.4 Forventet plassering av natriumtiosulfat i behandlingsalgoritmen 22

2. Klinisk evidensgrunnlag **22**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 22

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 23

3. Analysemetode og PICO **26**

3.1 Problemstilling 26

3.2 Helseøkonomisk modell 26

3.3 Pasientpopulasjon 28

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 28

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 31

3.3.3 Norsk klinisk praksis 32

3.3.4 DMPs vurdering 32

3.4 Intervensjon 33

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 33

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen 34

3.4.3 DMPs vurdering 34

3.5 Komparator 35

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 35

3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen ... 36
3.5.3 DMPs vurdering ... 36
3.6 Kliniske utfallsmål ... 36
3.6.1 Relativ effekt ... 36
3.6.2 Totaloverlevelse (OS) ... 42
3.6.3 Uønskede medisinske hendelser ... 44
3.6.4 Livskvalitet ... 46
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell ... 50
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator ... 50
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader ... 51
3.7.3 Administrasjonskostnader ... 52
3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen ... 52
4. Analyseresultater ... 59
4.1 Kostnad-per-QALY analyse ... 59
4.1.1 Firmaets grunnanalyse ... 59
4.1.2 DMPs hovedanalyse ... 59
4.1.3 Analyser av usikkerhet ... 61
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ... 63
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater ... 64
5. Budsjettberegninger ... 65
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Pedmarqsi ved cisplatin-indusert ototoksisitet i Norge ... 65
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 65
5.3 Budsjettkonsekvenser ... 66
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 66
Referanser ... 67
Appendiks 1 Pasientkarakteristika for populasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien ... 69
Appendiks 2 Inputdata i den helseøkonomiske modellen ... 71
Effektdata ... 71
Mortalitetsdata ... 73
Kostnader ... 73
Appendiks 3 SIOPEL-6 studien ... 74
Appendiks 4 Dokumentasjon av livskvalitet ... 77
Innsendt dokumentasjon ... 77
Seleksjon av studier ... 77
Identifiserte studier i oppdatert SLR ... 77
Komplett referanseliste for inkluderte og ekskluderte studier i initial SLR ... 79
Styrker og svakheter ved det systematiske litteratursøket (SLR) ... 84
Appendiks 5 Alvorlighetsberegninger ... 86

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget 90
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....91

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder. 19
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 20
Tabell 3. Klassifiseringssystem ototoksisitet 21
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen. 23
Tabell 5. Hovedtrekk ved den innsendte helseøkonomiske modellen. 27
Tabell 6: Oversikt over subpopulasjoner av pasienter fra de kliniske studiene som er lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen 28
Tabell 7. Demografiske og sykdomsspesifikke pasientkarakteristika for ITT populasjonen ved baseline i COG ACCL0431-studien, per behandlingsarm og totalt (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR (2)). 29
Tabell 8. Demografiske og sykdomsspesifikke pasientkarakteristika for ITT populasjonen ved baseline i SIOPEL-6 studien, per behandlingsarm og totalt (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR (2)). 30
Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 31
Tabell 10. Karakteristikker ved intervensjon i COG ACCL0431-studien (kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR (2) og godkjent preparatomtale (18)). 33
Tabell 11. Andel pasienter med eller uten hørselstap per behandlingsarm i COG ACCL0431 studien og studien til Orgel et al. (kilde: Innsendt dokumentasjon og (1, 14). 38
Tabell 12. Fordeling av pasientene i studien til Orgel et al. (1) etter graden av hørseltap (kilde: innsendt dokumentasjon). 38
Tabell 13. Fordeling av levende pasienter mellom helsetilstandene, per behandlingsarm, i første år av Markov-modellen (kilde: innsendt modell). 39
Tabell 14. De vanligste uønskede hendelsene av Grad ≥ 3 rapportert i COG ACCL0431-studien med frekvens ≥ 10% på tvers av behandlingsarmene (Kilde innsendt dokumentasjon og EPAR (2)) 44
Tabell 15: Nyttevekter knyttet til helsetilstander i den helseøkonomiske modellen (kilde: innsendt dokumentasjon). 47
Tabell 16. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 50
Tabell 17. Kostnader knyttet til administrering av antiemetiske legemidler i forkant av behandling med natriumtiosulfat (kilde: innsendt dokumentasjon) 51
Tabell 18. Årlig frekvens av hørselstesting per person, fordelt på helsestadier og alder (kilde: innsendt dokumentasjon). 52
Tabell 19: Årlig kostnad for hørselstesting, fordelt på helsestadium og alder. Gjennomsnitt vektet med aldersfordeling (kilde: innsendt dokumentasjon). 53
Tabell 20. Totale kostnader knyttet til hørseltesting per behandlingsarm (kilde: innsendt modell). 53
Tabell 21. Fordeling av ulike typer tilpasning for hørselstap per helsetilstand (kilde: innsendt dokumentasjon). 54
Tabell 22. Kostnader forbundet med anskaffelse, tilpasning og vedlikehold av høreapparat (kilde: innsendt dokumentasjon). 54
Tabell 23. Kostnader forbundet med implantasjon, tilpasning og vedlikehold av cochleaimplantat (kilde: innsendt dokumentasjon). 55
Tabell 24. Totale kostnader knyttet til tilpasninger ved hørselstap per behandlingsarm (kilde: innsendt modell). 55
Tabell 25. Frekvensen av tale- og språkterapitimer per person per år, fordelt på helsestadier og alder (kilde: innsendt dokumentasjon). 56
Tabell 26. Totale kostnader knyttet til tale- og språkterapi per behandlingsarm (kilde: innsendt modell). 56
Tabell 27. Totale kostnader knyttet til depresjon og angst per behandlingsarm (kilde: innsendt modell). 57

Tabell 28. Kostnader knyttet til tidsbruk og transport i Norgines grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 57
Tabell 29. Totale kostnader knyttet til tidsbruk og transport per behandlingsarm (kilde: innsendt modell). 57
Tabell 30. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 59
Tabell 31. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Norgine sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 60
Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 60
Tabell 33. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. 61
Tabell 34. DMPs beregning av absolutt prognosetap for hovedtilstanden, inkludert følgeplagene. 64
Tabell 35. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 65
Tabell 36. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år for Pedmarqsi. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 65
Tabell 37. Forventet totale legemiddelutgifter for Pedmarqsi til behandling av cisplatin-indusert ototoksisitet – dersom Pedmarqsi blir innført (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 66

Liste over figurer

Figur 1. Oversikt over beslutningstre for år 1 (kilde: innsendt dokumentasjon). 26
Figur 2.Oversikt over Markov-modell fra og med år 2 (kilde: innsendt dokumentasjon). 27
Figur 3. Fordeling av pasientene mellom helsetilstandene over tid i modellen i intervensjonsarmen (kilde: innsendt modell). 39
Figur 4. Fordeling av pasientene mellom helsetilstandene over tid i modellen i komparatorarmen (kilde: innsendt modell). 40
Figur 5. Modellert overlevelse for pasientene med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien («Cisplatin») og for den generelle befolkningen («Gen.pop») (kilde: innsendt dokumentasjon). 43

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for legemiddelet	26-05-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-10-2020
Dokumentasjon mottatt hos DMP	03-03-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	24-04-2025*
Saken tildelt saksutreder(e)	04-03-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	02-04-2025
Rapport ferdigstilt	06-08-2025
Total tid hos DMP[1]	156 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	20 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**136 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	23 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	1 dag

*Fageksperter rekruttert til oppdraget i perioden 26-03-2025 til 24-04-2025

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Magnus Aasved Hjort	Helse Midt-Norge
Jakob Rasmussen Skalleberg	Helse Sør-Øst
Marta Maria Burman	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Ingunn Hagen	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Tale Voldseth	Saksutreder	Rådgiver
Angelika Politi	Saksveileder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AE	Uønsket hendelse
APT	Absolutt prognosetap
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association
AUP	Apotekenes utsalgspris
BAER	Brainstem Auditory Evoked Response (Hjernestamme-auditiv respons)
CIS	Cisplatin
COG	Children Oncology Group
dB	Desibel
EFS	Hendelsesfri overlevelse
HCT	Hematopoetisk celletransplantasjon
HT	Hørselstap
HZ	Hertz
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ISF	Innsatsstyrt finansiering
KI	Konfidensintervall
MVA	Merverdiavgift
NAV	Arbeids- og velferdsetaten
NTS	Natriumtiosulfat
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PNET CNS	Primitiv nevroektodermal tumor i sentralnervesystemet
PRETEXT	Pediatric liver tumor staging
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SAE	Alvorlige uønsket hendelse
SD	Standard avvik
SIOP	International Society for Pediatric Oncology
SMR	Standardisert mortalitetsratio
ØNH	Øre-nese-hals

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at natriumtiosulfat (Pedmarqsi) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk (2), og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Norgine Danmark AS (Norgine). Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder er vist nedenfor (Tabell 1).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Natriumtiosulfat (Pedmarqsi)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Natriumtiosulfat (Pedmarqsi) er indisert til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos pasienter i alder 1 måned til < 18 år med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen andre godkjente indikasjoner og ingen andre pågående eller anmodede saker i Nye metoder
Virkningsmekanisme	Virkningsmekanismen er ikke fullt ut forstått. Det er foreslått at natriumtiosulfat nøytraliserer frie radikaler og reduserer oksidativ skade på cellene i sneglehuset som er forårsaket av aktiviteten til cisplatin. Natriumtiosulfat kan også reagere med cisplatin og danne inaktive platina-tiosulfatkomplekser. Dette reduserer mengden fritt cisplatin som er tilgjengelig til å skade celler i sneglehuset.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose er vektbasert og normalisert til kroppsoverflate: >10 kg = 12,8 g/m^2 5-10 kg = 9,6 g/m^2 <5 kg = 6,4 g/m^2 Natriumtiosulfat administreres som en infusjon over 15 minutter, 6 timer etter avsluttet cisplatin-administrasjon. Cisplatin infusjonen må vare maksimalt 6 timer. Behandlingsvarighet sammenfaller med varigheten av cisplatinbehandlingen.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabell 2 oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 26.05.2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2020_084 Natriumtiosulfat (Pedmarqsi) til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster.	
Analysetype	Kostnad-per-QALY	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Natriumtiosulfat gitt etter dagens standardbehandling med cisplatin i henhold til godkjent preparatomtale	3.4
Komparator	Dagens standardbehandling med cisplatin	3.5
Utfallsmål	Hørselstap, OS, QALYs, ressursbruk	3.6-3.7

Den kliniske dokumentasjonen som metodevurderingen er basert på er beskrevet i kapittel 2.

1.2 Cisplatin-indusert ototoksisitet

Ototoksisitet er en kjent og vanlig bivirkning av cisplatinbehandling hos barn (3, 4) og skyldes at akkumulering av cisplatin i sneglehuset forårsaker betennelse i området og DNA-skade på de ytre hårcellene som fører til celledød (5, 6).

1.2.1 Symptomer på cisplatin-indusert ototoksisitet og gradering av ototoksisitet

Cisplatin-indusert hørselstap begynner typisk med redusert følsomhet for høye frekvenser, da det høye frekvensområdet i sneglehuset ser ut til å være mer mottakelig for cisplatin (7). Ved fortsatt eksponering har hørselstapet en tendens til å forverres og spre seg gradvis til lavere frekvenser som er spesielt viktige for tale (3, 8). Tap av ren-tone følsomhet i frekvensområdet 2 til 4 kHz fører særlig til vanskeligheter med å skille konsonantlyder, noe som forsterkes i omgivelser med bakgrunnsstøy. Hørselstap som overstiger 20 dB hørselsnivå i talefrekvensområdet kan ha betydelige konsekvenser for sosial utvikling i og utover barneårene, fordi språkutvikling, kommunikasjonsferdigheter og generell læring i stor grad er knyttet til hørsel (9).

Det er store variasjoner i hva som defineres som cisplatin-indusert ototoksisitet i vitenskapelig litteratur, og dermed også variasjon i omfanget av barn som anslås rammet. Dette henger sammen med kriteriene som benyttes for å vurdere hørselstap og hvordan hørselstap måles. Alder og kumulativ cisplatindose anerkjennes i stor grad som de viktigste risikofaktorene for utvikling av hørselstap i forbindelse med cisplatinbehandling, men det er store forskjeller mellom individuelle pasienter i hvilke doser cisplatin som utløser ototoksisitet. I internasjonal faglitteratur finnes det flere skalaer som brukes for å definere alvorlighetsgraden av hørselstap. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) har utviklet kriterier for gradering av hørselstap basert på endringer fra baseline, mens skalaer som Brock og New SIOP (International Society for Pediatric Oncology)-Boston Ototoxicity Scale måler absolutte hørselsnivåer (3, 10). Graderingskriteriene som benyttes i disse klassifiseringssystemene for ototoksisitet er sammenlignet i Tabell 3. Verdiene i tabellen reflekterer at det er store variasjoner i terskelverdiene for hver grad av ototoksisitet mellom de ulike graderingssystemene.

Tabell 3. Klassifiseringssystem ototoksisitet

ASHA	Brock	CTCAE v4.03	Chang	SIOP Boston
Normal: –10–15 dB	Grade 0: < 40 dB at all frequencies	Grade 0: < 20dB at all frequencies	Grade 0: ≤ 20 dB at 1,000 Hz, 2,000 Hz and 4,000 Hz	Grade 0: ≤ 20 dB at all frequencies
Slight: 16–25 dB	Grade 1: ≥ 40 dB at 8,000 Hz	Grade 1: > 20 dB at 8,000 Hz	Grade 1a: ≥ 40 dB at 6,000-12,000 Hz	Grade 1: > 20 dB at > 4,000 Hz
Mild: 26–40 dB			Grade 1b: > 20 dB and < 40 dB at 4,000 Hz	
Moderate: 41–55 dB	Grade 2: ≥ 40 dB at ≥ 4,000 Hz	Grade 2: > 20 dB at ≥ 4,000 Hz	Grade 2a: ≥ 40 dB at ≥ 4,000 Hz	Grade 2: >20 dB at ≥ 4,000 Hz
Moderately severe: 56–70 dB			Grade 2b: > 20 and < 40 dB at 1,000 Hz, 2,000 Hz or 3,000 Hz	
Severe: 71–90 dB	Grade 3: ≥ 40 dB at ≥ 2,000 Hz	Grade 3: > 20 dB at ≥ 3,000 Hz Indication for hearing aids	Grade 3: ≥ 40 dB at ≥ 2,000 Hz or 3,000 Hz	Grade 3: > 20 dB at 2,000 Hz or 3,000 Hz Indication for hearing aids
Profound: 91+ dB	Grade 4: ≥ 40 dB at ≥ 1,000 Hz	Grade 4: ≥ 50 dB at ≥ 1,000 Hz Audiological indication for cochlear implants	Grade 4: ≥ 40 dB at ≥ 1,000 Hz	Grade 4: > 40 dB at ≥ 2,000 Hz

1.3 Forebygging og behandling av cisplatin-indusert ototoksisitet i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen nasjonale behandlingsretningslinjer som spesifikt omhandler forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn, men ototoksisitet som bivirkning av cisplatinbehandling er nevnt i Nasjonal faglig retningslinje «Hørsel hos små barn 0-3 år» (11) og i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn (12). Begge retningslinjer anbefaler oppfølging av hørsel under cytostatikabehandling og det Nasjonale handlingsprogrammet for kreft hos barn angir spesifikt at oppfølgingen skal omfatte hørselsmålinger før oppstart med cytostatika og oppfølgende hørselsmålinger før hver kur, samt en oppfølgende kontroll 12-24 mnd. etter avsluttet behandling. Det er behandlende barneonkolog som har ansvar for å henvise barnet til audiologisk utredning og oppfølging av øre-nese-hals (ØNH)-spesialist under og etter cisplatinbehandling. I norsk klinisk praksis skriver ØNH-spesialisten en rapport med en deskriptiv beskrivelse av barnets hørsel basert på standardiserte hørselstester, uten spesifikk gradering av eventuelt hørselstap i henhold til noen av de internasjonale graderingsskalaene vist i Tabell 3. Rapporten benyttes av behandlende barneonkolog som underlag for videre behandlingsbeslutninger. Hørselstestene som ØNH-spesialistene benytter avhenger av barnas alder. Ungdommer gjennomfører

ordinære hørselstester, mens yngre pasienter gjennomfører enten screeningbaserte tester med bestått/ikke bestått som resultat, eller en observasjonstest. Det kan gjøres objektive målinger ved hjernestammeaudiometri ved høy usikkerhet, men dette krever at barnet sederes eller legges i narkose, er mer ressurskrevende og benyttes sjelden i klinisk praksis.

Ved indikasjon på hørselsskade kan endring av cytostatika til karboplatin vurderes med risiko for redusert antitumoreffekt. Det er barneonkologenes ansvar å ta beslutninger om endring eller brudd i behandling som resultat av ototoksisitet. Beslutningen baseres på en oppveiing mellom gevinsten av kreftbehandlingen på den underliggende sykdommen og konsekvensene av hørselstapet. I de tilfellene der cytostatikabehandlingen har medført hørselsskade fokuseres det på å redusere konsekvensene av hørselstapet gjennom oppfølging og tilrettelegging i form av tale- og språkterapibruk, tilpassing av høreapparater og eventuelt cochleaimplantater. Overvåkning, eventuell tilpasning av behandling og oppfølging er svært viktig for å begrense konsekvensene for barnets tale- og språkutvikling og livskvalitet.

1.4 Forventet plassering av natriumtiosulfat i behandlingsalgoritmen

Det finnes per i dag ingen tilgjengelige medikamentelle behandlinger for å forebygge cisplatin-indusert ototoksisitet. Hvis natriumtiosulfat blir innført i henhold til godkjent indikasjon, vil det komme som tillegg til dagens standardbehandling med cisplatin.

DMPs konklusjon om komparator
Dagens standardbehandling med cisplatin uten etterfølgende behandling med natriumtiosulfat, er relevant komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Norgine har gjennomført systematiske litteratursøk for å finne relevante kliniske studier for innsendelsen. Søket identifiserte to randomiserte, kontrollerte, fase III studier (COG ACCL0431-studien og SIOPEL-6 studien) der effekt og sikkerhet av natriumtiosulfat administrert etter hver cisplatindose i etablerte behandlingsprotokoller for behandling av kreft hos barn ble sammenlignet med behandling med cisplatin alene. Tre artikler som refererer resultater fra de to studiene, er relevante for innsendelsen (13-15)

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk
Norgine har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert, men DMP har ikke vurdert litteratursøket inngående. Relevante data for metodevurderingen er tilgjengelig fra to fase III studier (COG ACCL0431 og SIOPEL-6) som også lå til grunn for godkjenningen av søknaden om markedsføringstillatelse i EU.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4 viser oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

SIOPEL-6 (Pivotal studie for godkjenning av søknad om markedsføringstillatelse i EU)	
Studie ID	NCT00652132
Design	Multisenter, randomisert, kontrollert, åpen* fase III studie
Studielokasjon	52 sykehus i 12 land inkludert land i EU, Storbritannia, Australia, New Zealand, USA og Japan
Populasjon	Viktigste inklusjonskriterier: • Alder ≤ 18 år og > 1 måned • Histologisk bekreftet nydiagnostisert hepatoblastom med standard risiko (definert som PRETEX (PRE-Treatment EXTent of disease) I, II eller III). Viktigste eksklusjonskriterier: • Høyrisiko hepatoblastom • Hepatocellulært karsinom • Enhver tidligere kjemoterapi • Tilbakevendende sykdom Totalt 114 pasienter ble randomisert 1:1 til å motta natriumtiosulfat etter hver cisplatin-dose eller cisplatin alene. Randomiseringen var stratifisert på: • Land • Median alder (over mot under 15 måneder) • PRETEXT (I og II mot III)
Intervensjon	Cisplatin dosert og administrert som beskrevet i komparatorarmen nedenfor etterfulgt av natriumtiosulfat administrert i en dose basert på kroppsvekt og kroppsoverflate (se nedenfor) som en kontinuerlig intravenøs infusjon over 15 minutter med oppstart 6 timer etter hver cisplatin-dose. • >10 kg = 12,8 g/m^2 • 5-10 kg = 9,6 g/m^2 • <5 kg = 6,4 g/m^2
Komparator	Cisplatin uten etterfølgende natriumtiosulfat dosert som beskrevet nedenfor og administrert som en kontinuerlig intravenøs infusjon over 6 timer, fordelt på fire preoperative og to postoperative behandlingssykluser i 14 dagers intervaller. • >10 kg = 80 mg/m^2 • 5-10 kg = 2,7 mg/m^2 • <5 kg = 1,8 mg/m^2
Primært endepunkt	Andel pasienter med Brock Grad ≥1 hørselstap, målt med ren tone audiometri (PTA) og gradert etter Brock-skalaen, på slutten av studiebehandlingen eller ved en alder av 3,5 år, avhengig av hva som forekom sist.
Viktige sekundære endepunkter	Hendelsfri overlevelse (EFS), totaloverlevelse (OS), uønskede medisinske hendelser (AEs)
Observasjonstid	4,27 år (median)
Datakutt	Siste datakutt: 28.02.2018 (Kilde: EPAR (2))
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

COG ACCL0431	
Studie ID	NCT00716976
Design	Multisenter, randomisert, kontrollert, åpen* fase III studie
Studielokasjon	38 sykehus i USA og Canada
Populasjon	Viktigste inklusjonskriterier: • alder ≤ 18 år og > 1 år • nylig diagnostisert ulike typer kreft (hepatoblastom, kimcelletumor, medulloblastom/primitiv nevroektodermal tumor i sentralnervesystemet (CNS PNET), nevroblastom, osteosarkom eller annen kreft indisert for behandling med cisplatin) • planlagt kumulativ cisplatin-dose på ≥ 200 mg/m^2 og infusjonsvarighet ≤ 6 timer • funksjonsscore ≥ 50 i henhold til Karnofsky-skalaen (> 16 år) eller Lansky-skalaen (≤ 16 år) • ingen tidligere behandling med cisplatin eller karboplatin • normal hørsel definert som hørselsterskler ≤ 20 dB hørselstap ved 500–8000 Hertz (Hz) målt med hodetelefoner eller ≤ 25 dB (desibel) hørselstap målt i lydfeltet; eller hjernestamme-auditiv respons (BAER) terskler tilsvarende atferds-terskler på ≤ 20 dB HL Viktigste eksklusjonskriterier: • tidligere behandling med platinum-basert kjemoterapi Totalt 125 deltagere (ITT-populasjon) ble randomisert 1:1 til å motta natriumtiosulfat etter hver cisplatin-dose eller cisplatin uten påfølgende natriumtiosulfat. Randomiseringen var stratifisert på: • alder (< eller ≥ 5 år) • varighet av cisplatin-infusjon (< eller ≥ 2 timer). • et separate strata ble introduserte etter at studien var startet for deltagere som hadde blitt behandlet tidligere med stråling mot kraniet, uavhengig av alder og varighet av cisplatin-infusjon
Intervensjon	Cisplatin (administrert i hht indikasjonsspesifikke behandlingsprotokoller) etterfulgt av 10,2 g/m^2 natriumtiosulfat (vannfri løsning) (eller som 341 mg/kg der cisplatin-dosen ble beregnet basert på kroppsvekt) administrert som intravenøs infusjon over 15 minutter med oppstart 6 timer etter hver fullførte cisplatindose der cisplatin-infusjonen hadde en varighet på maksimalt 6 timer. For deltakere som mottok cisplatin-regimer over flere dager, måtte det ha gått minst 10 timer mellom administreringen av natriumtiosulfat og neste cisplatin-dose.
Komparator	Cisplatin administrert i henhold til indikasjonsspesifikke behandlingsprotokoller uten etterfølgende behandling med natriumtiosulfat
Primært endepunkt	Andel pasienter med hørselstap (ja/nei) målt 4 uker etter siste cisplatin-dose. Hørselstap ble definert ved å vurdere relativ hørsel ved oppfølgingstidspunktet, dvs. 4 uker etter siste cisplatindose (men før eventuell hematopoetisk celletransplantasjon), i forhold til hørsel ved baseline ifølge kriteriene til American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). Hørselstest inkluderte måling av bilaterale luftledningsterskler for rene toner ved 500–8000 Hz med hodetelefoner eller i lydfeltet ved bruk av pediatriske metoder for hørselstesting dvs. otoskopi, impedansevurdering av mellomørets funksjon og fremkalte otoakustiske emisjoner (OAE), hvis tilgjengelig. For deltakere som var for unge til å kunne samarbeide under standard hørselstester ble det i stedet målt hjernestamme-auditive respons (BEAR)-terskler.
Viktige sekundære endepunkter	Frekvensspesifikt hørselstap, hendelsesfri overlevelse (EFS), totaloverlevelse (OS) og uønskede hendelser (AEs)
Observasjonstid	5,33 år for totaloverlevelse (Kilde: Innsendt dokumantasjon)
Datakutt	07.02.2019

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

*Allokering til studiearm var blindet for deltagere, behandlende lege og lokal audiolog, men det var ingen placebobehandling. Audiometridata ble sendt til blindet, sentral vurdering. **Vannfri form

Relevante pågående studier

Det systematiske litteratursøket levert av Norgine identifiserte to pågående studier med natriumtiosulfat. Studie NCT05756660 (fase I) undersøker sikkerhet og effekt av natriumtiosulfat som beskyttelse mot ototoksisitet hos barn og voksne som behandles med cisplatin etterfulgt av natriumtiosulfat med eller uten vorinostat etter tilbakefall av kreftsykdom. Studie NCT05382338 er en åpen, ikke-randomisert fase III studie som undersøker effekt av natriumtiosulfat som beskyttelse mot ototoksisitet hos pasienter med nylig diagnostisert medulloblastom som behandles med cisplatin og radioterapi med eller uten etterfølgende behandling med natriumtiosulfat. Det er ikke tilgjengelige data fra noen av studiene og ettersom de inkluderer pasienter over 18 år og pasienter som mottar kombinasjonsbehandling med cisplatin ansees de ikke som relevant for denne metodevurderingen.

DMPs vurdering

SIOPEL-6 studien er den pivotale studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen av natriumtiosulfat i EU. COG ACCL0431 studien ble betraktet som støttestudie i godkjenningsprosessen. Begge studiene er kontrollerte, randomiserte, fase 3 studier. DMPs vurdering er at inklusjons- og eksklusjonskriteriene i de to studiene er relevante for seleksjon av en populasjon med barn med faste svulster som er indisert for behandling med cisplatin og som således risikerer hørselsskade som konsekvens av kreftbehandlingen. Begge studiene er åpne studier uten placebobehandling, men audiometridataene som ligger grunn for det primære endepunktet (andel pasienter med hørselstap) i begge studiene ble evaluert av audiologer som var blindet for hvilken behandling pasientene fikk.

Hver for seg dekker imidlertid ikke studiene populasjonen omfattet av godkjent indikasjon. SIOPEL-6 studien inkluderte utelukkende barn med lokalisert hepatoblastom, mens COG ACCL0431 studien inkluderte barn med forskjellige kreftformer og med lokalisert og metastatisk sykdom. Den godkjente indikasjonen utelukker barn med metastatisk sykdom. Dette fordi analysen av totaloverlevelsen i COG ACCL90431-studien indikerte dårligere overlevelse i intervensjonsarmen hos barn med metastatisk sykdom sammenlignet med komparatorarmen, og sammenlignet med totaloverlevelse blant barn med lokalisert sykdom behandlet med eller uten natriumtiosulfat etter cisplatinbehandling. Det ble benyttet ulike verktøy/skalaer for vurdering av hørselstap i de to studiene. Begge studiene er små studier med få pasienter. De har kun statistisk styrke til å teste om det er forskjell mellom behandlingsarmene i andel pasienter med cisplatin-indusert hørselstap, og ikke om det er forskjeller i alvorlighet av hørselstapet. Komparator i studiene, dvs. cisplatin uten etterfølgende behandling med natriumtiosulfat, er relevant i forhold til norsk klinisk praksis.

DMP vurderer at COG ACCL0431-studien og SIOPEL-6-studien kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studienes overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

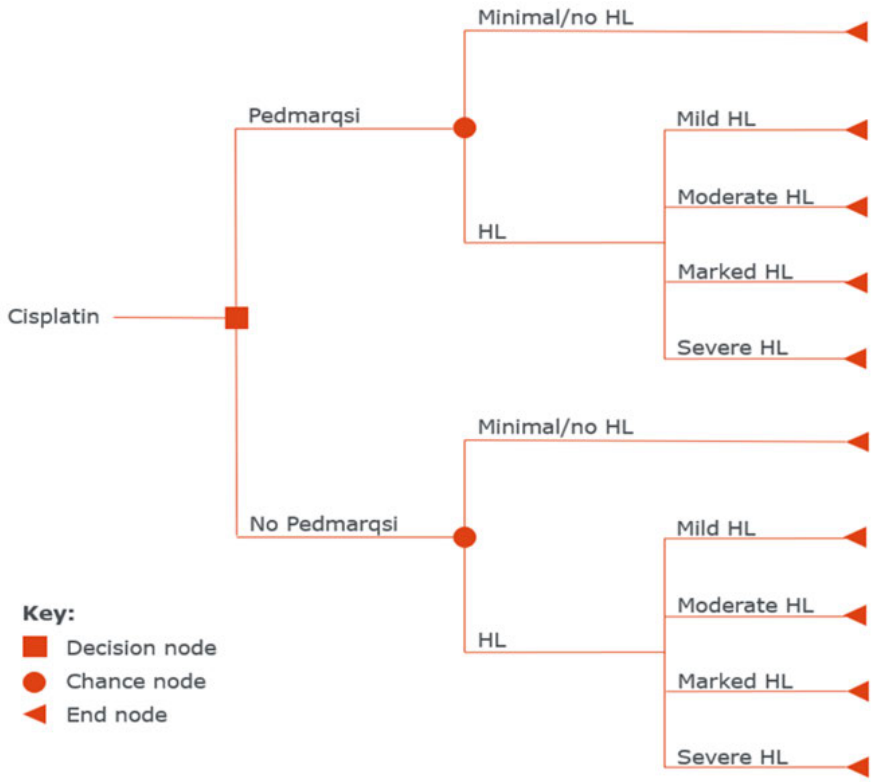
3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av natriumtiosulfat, har Norgine levert en kostnad-per-QALY analyse hvor natriumtiosulfat gitt etter cisplatinbehandling sammenlignes med cisplatin alene for forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av cisplatin-indusert ototoksisitet.

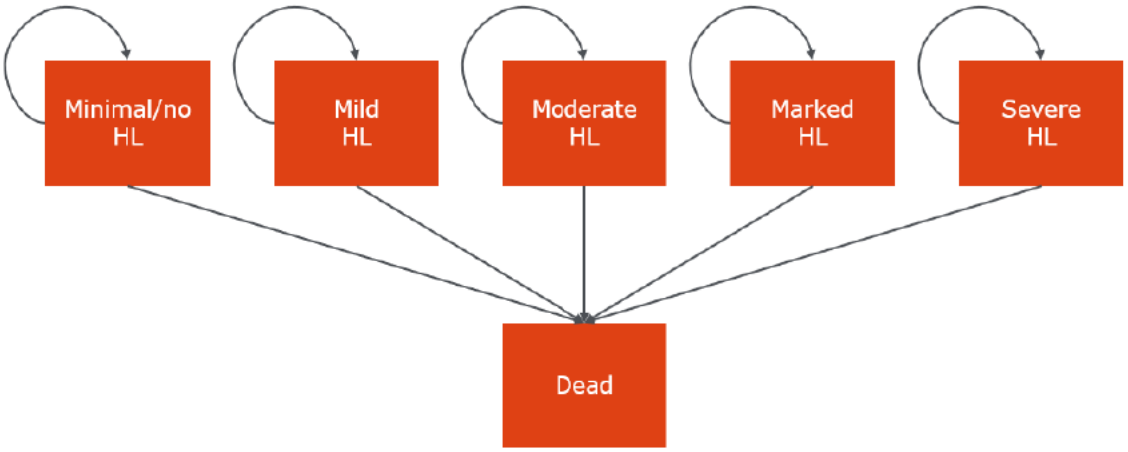
3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen består av et beslutningstre i år 1 og en Markov-modell i påfølgende år. I starten av beslutningstreet (se Figur 1) mottar pasientene enten behandling med cisplatin eller behandling med cisplatin etterfulgt av behandling med natriumtiosulfat. Pasientene fordeles videre i grupper etter om de utvikler hørselstap (HL) eller minimalt/ikke hørselstap. Pasienter med hørselstap fordeles videre basert på graden av alvorligheten av hørselstapet; det vil si mildt, moderat, markert og alvorlig.



Figur 1. Oversikt over beslutningstre for år 1 (kilde: innsendt dokumentasjon).

Graden av hørselstap (inkludert minimalt/ikke hørselstap) avgjør i hvilket helsestadium pasientene ender opp i Markov-modellen (vist i Figur 2) som benyttes fra og med år 2 og videre.



Figur 2.Oversikt over Markov-modell fra og med år 2 (kilde: innsendt dokumentasjon).

I Markov-modellen forblir pasientene i helsestadiet de startet i, dvs. ingen forbedring eller forverring av hørselstapet gjennom modellens tidshorisont, eller de beveger seg til det absorberende helsestadiet død.

Andelen pasienter i hvert helsestadium er basert på kombinert informasjon fra studiene til Orget et al., 2023 (1) og Knight et al., 2005 (16). Tabell 5 viser hovedtrekk ved den innsendte helseøkonomiske modellen. Tabell 6 gir en oversikt over subpopulasjoner av pasienter fra de kliniske studiene som er lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 5. Hovedtrekk ved den innsendte helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Kohort-basert beslutningstre (år 1), Markov-modell (år 2 og videre)
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	1 år
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år og 2 % etter 75 år.
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (91,4 år)

Tabell 6: Oversikt over subpopulasjoner av pasienter fra de kliniske studiene som er lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen

Variabel	Firmaets grunnanalyse i modellen
Kilde for klinisk effekt (hørselstap ja/nei)	Effektpopulasjon (n=104) i COG ACCL0431-studien
Kilder for fordeling av alvorlighet av hørselstap	Orgel et al. 2023 (1) kombinert med Knight et al. 2005 (16). Orgel et al. legger [redacted] av de totalt 125 pasientene i ITT-populasjonen i COG ACCL0431-studien til grunn for vurdering av alvorligheten av hørselstap indusert av cisplatinbehandling. Studien er en re-analyse av audiometridatene som ble samlet inn i COGACCL0431-studien. Studien til Knight et al. er en ekstern studie.
Kilde for sikkerhet	Sikkerhetspopulasjonen i COG ACCL0431-studien
Kilde for 5-årig kreftrelatert mortalitet etter endt behandling med cisplatin	Subpopulasjon med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien
Kilde for alder, vekt, kroppsmasse og dose	Subpopulasjon med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien
Kilde for livskvalitetsvekter	Barton et al. 2006 (17) (ekstern studie)

DMPs vurdering

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er generelt egnet for å belyse problemstillingen. Ettersom et eventuelt hørselstap som oppstår som en konsekvens av cisplatin-behandling er irreversibel, er det rimelig at pasientenes hørsel i Markov-modellen ikke kan forbedre seg. Hvorvidt pasientenes hørsel kan forverres over tid er imidlertid noe usikkert, og dette belyses i avsnitt 3.6.1.1.

Modellstrukturen er godt beskrevet i innsendt dokumentasjon. Hovedtrekk ved modellen er i tråd med DMPs retningslinjer. Livstidshorisonten på 91,4 år vurderes som rimelig for aktuell pasientpopulasjon. Innsendt modell er oversiktlig, og DMP har mulighet til å gjøre endringer på parametere av interesse i modellen. Det er imidlertid ikke mulighet for å modellere en tilpasning til eller en forverring av hørselstapet gjennom livsløpet. Denne problemstillingen diskuteres mer i Kapittel 3.6.4

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av natriumtiosulfat for pasienter med cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn med lokaliserte, ikke-metastatiske, solide svulster.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på data fra COG ACCL0431-studien og SIOPEL-6 studien (presentert i Appendiks 3). Tabell 7 og Tabell 8 gir detaljert informasjon om demografiske og sykdomsspesifikke pasientkarakteristika på baseline per behandlingsarm og totalt for «intention-to-treat» (ITT) populasjonene i studiene.

Tabell 7. Demografiske og sykdomsspesifikke pasientkarakteristika for ITT populasjonen ved baseline i COG ACCL0431-studien, per behandlingsarm og totalt (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR (2)).

	CIS (n=64)	**CIS + NTS (n=61)**	**Totalt (n=125)**
Alder, år			
Gjennomsnitt (SD)	8,9 (5,9)	9,4 (6,0)	9,2 (5,9)
Median (min, maks)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)	9,5 (1, 18)
< 5, n (%)	22 (34,3)	22 (36,1)	44 (35,2)
≥ 5, n (%)	42 (65,6)	39 (63,9)	81 (64,8)
Kjønn, n (%)			
Menn	41 (64,1)	35 (57,4)	81 (60,8)
Kvinner	23 (35,9)	26 (42,6)	49 (39,2)
Vekt (kg)			
Gjennomsnitt (95 % KI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median (min, maks)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Høyde (cm)			
Gjennomsnitt (95 % KI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median (min, maks)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kroppsoverflate ($m^{2)}$			
Gjennomsnitt (95 % KI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median (min, maks)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rase, n (%)			
Hvit	39 (60,9)	42 (68,9)	81 (64,8)
Asiatisk	2 (3,1)	1 (1,6)	3 (2,4)
Svart	10 (15,6)	5 (8,2)	15 (12,0)
Andre/ikke spesifisert	13 (20,3)	13 (21,3)	26 (20,8)
Etnisitet, n (%)			
Spansk eller latinamerikansk	15 (23,4)	18 (29,5)	33 (26,4)
Ikke spansk eller latinamerikansk	46 (71,9)	41 (67,2)	87 (69,6)
Ukjent	3 (4,7)	2 (3,3)	5 (4,0)
Diagnose, n (%)			
Kimcelletumor	16 (25,0)	16 (26,2)	32 (25,6)
Osteosarkom	15 (23,4)	14 (23,0)	29 (23,2)
Medulloblastom eller PNET CNS	14 (21,9)	12 (19,7)	26 (20,8)
Medulloblastom	14 (21,9)	10 (16,4)	24 (19,2)

	CIS (n=64)	CIS + NTS (n=61)	Totalt (n=125)
PNET CNS	0	2 (3,3)	2 (1,6)
Nevroblastom	12 (18,8)	14 (23,0)	26 (20,8)
Hepatoblastom	5 (7,8)	2 (3,3)	7 (5,6)
Annen tumor	2 (3,1)	3 (4,9)	5 (4,0)
Utbredelse av sykdom, n (%)			
Ingen metastaser ved diagnose	38 (59,4)	39 (63,9)	77 (61,6)
Metastaser ved diagnose	26 (40,6)	21 (34,4)	47 (37,4)
ukjent	0 (0)	1 (1,6)	1 (0,3)
Tidligere stråling mot kraniet	5 (7,8)	4 (6.6)	9 (7,2)

SD – standard avvik, KI – Konfidensintervall, PNET CNS - primitiv nevroektodermal tumor i sentralnervesystemet

Tabell 8. Demografiske og sykdomsspesifikke pasientkarakteristika for ITT populasjonen ved baseline i SIOPEL-6 studien, per behandlingsarm og totalt (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR (2)).

	CIS (n=52)	CIS + NTS (n=57)	Totalt (n=109)
Alder (måneder)			
Gjennomsnitt (SD)	18,2 (15,0)	18,8 (16,7)	18,5 (15,8)
Median (min, maks)	13,4 (3,0, 70,2)	12,8 (1,2, 98,6)	13,0 (1,2, 98,6)
Kjønn, n (%)			
Menn	29 (55,8)	30 (52,6)	59 (54,1)
Kvinner	23 (44,2)	27 (47,4)	50 (45,9)
Rase, n (%)			
Hvit	32 (61,5)	32 (56,1)	64 (58,7)
Asiatisk	7 (13,5)	6 (10,5)	7 (11,9)
Svart	2 (3,8)	0	2 (1,8)
Annet	5 (9,6)	8 (14,0)	13 (11,9)
Høyde (cm)			
n	48	50	98
Gjennomsnitt (SD)	77,7 (12,3)	79,7 (14,6)	78,7 (13,5)
Median (min, maks)	75,8 (58, 113)	77,0 (45, 126)	76,0 (45, 126)
Vekt (kg)			
n	52	57	109
Gjennomsnitt (SD)	10,25 (3,26)	10, 2 (3,8)	10,2 (3,5)
Median (min, maks)	9,3 (4,8, 20,7)	9,1 (2,6, 25,8)	9,3 (2,6, 25,8)

	CIS (n=52)	CIS + NTS (n=57)	Totalt (n=109)
PRETEX klassifisering, n (%)			
I	0	11 (19,3)	11 (10,1)
II	31 (59,6)	30 (52,6)	61 (56,0)
III	21 (40,4)	16 (28,1)	37 (33,9)

SD – standardavvik, PRETEX - PRE-Treatment EXTent of disease

Pasientkarakteristikaene ved baseline i begge studiene er generelt godt balansert mellom behandlingsarmene og reflekterer inklusjons- og eksklusjonskriteriene.

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på en subpopulasjon av ITT-populasjonen i COG ACCL0431-studien, som består av pasienter med lokalisert sykdom. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 9.

Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	[redacted]	Gjennomsnitt i subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431
Andel menn (%)	[redacted]	Fordeling i subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431
Kroppsvekt (kg)	[redacted]	Gjennomsnitt i subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431
Kroppsareal (m^2)	[redacted]	Gjennomsnitt i subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431
Aldersfordeling (%)	[redacted]	Fordeling i subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431

	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	

Startalder i modellen er knyttet til aldersjustering av nyttevektene til pasientene i modellen, og ligger til grunn ved beregning av alvorlighet i komparatorarmen. Kjønnsfordeling inngår i beregning av bakgrunnsmortalitet, som er basert på mortalitetsdata hentet fra SSB for år 2024. Kroppsvekt og kroppsareal benyttes i beregning av legemiddelkostnadene. Aldersfordelingen inngår i beregninger av kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen.

3.3.3 Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertenes vurdering er at ITT populasjonene i hhv. COG ACCL0431-studien og SIOPEL-6 studien er representative for norske pasienter i alderen ≤ 18 år > 1 måned med solide svulster som behandles med cisplatin. Dette inkluderer bl.a. pasienter med hepatoblastom, medulloblastom, kimbanekreft, nevroblastom og osteosarkom. Alderen på pasientene i klinisk praksis varierer og henger delvis sammen med krefttypen. Gjennomsnittsalderen og fordelingen av pasientene i aldersgruppene under og over 5 år i hhv. COG ACCL0431- og SIOPEL-6-studiene er således representative for klinisk praksis ved at f.eks. hepatoblastom (alle pasientene i SIOPEL-6 studien) ofte diagnostiseres i barnets første leveår eller i førskolealder, mens osteosarkomer, kimbanekreft og medulloblastomer kan også opptre hos eldre barn og ungdommer (alder 5-17 år). Som i studiene er det ingen tydelig skjevhet mellom kjønnene i forekomst av kreft eller av bestemte krefttyper i klinisk praksis. I COG ACCL0431-studien hadde 38 % av pasientene metastatisk sykdom ved inklusjon. I klinisk praksis har ca. 30 % metastatisk sykdom, noe som reflekterer at metastatisk og mer aggressiv kreftsykdom forekommer oftere hos barn sammenlignet med voksne pasienter. Ca. 1/3 av nye tilfeller barnekreft inkluderer en hjernesvulst, og ca. 1/4 av den pasientgruppen mottar kraniestrålebehandling. Dette er i overenstemmelse med andelen pasienter i COG ACCL0431-studien som hadde blitt behandlet med stråling mot kraniet før de ble inkludert i studien.

3.3.4 DMPs vurdering

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene vurderer DMP at både COG ACCL0431-studien og SIOPEL-6-studien inkluderer pasienter som er representative for norske pasienter med solide svulster som behandles med cisplatin i klinisk praksis og som dermed risikerer hørselsskade som konsekvens av kreftbehandlingen. Hver for seg representerer imidlertid hverken populasjonen i SIOPEL-6 studien eller COG ACCL0431-studien populasjonen som dekkes av godkjent indikasjon for natriumtiosulfat. Inklusjonskriteriene for COG ACCL0431-studien begrenset alderen på pasientene til ≥ 1 år og ≤ 18 år. I tillegg hadde i underkant av 40 % av pasientene metastatisk sykdom mens indikasjonen kun omfatter pasienter med ikke-metastatiske, faste svulster. Studiepopulasjonen i COG ACCL0431-studien representerer imidlertid et bredt spekter av krefttyper i tråd med indikasjonsordlyden. SIOPEL-6-studien komplementerer COG ACCL0431-studien med hensyn på aldersspekteret da den inkluderte barn ned til 1 måneds alder. Studien omfatter utelukkende pasienter med lokalisert sykdom, og kun pasienter med hepatoblastom, og er dermed ikke dekkende for spekteret med kreftformer som natriumtiosulfat er indisert for.

I den innsendte modellen har Norgine valgt å benytte data fra COG ACCL0431-studien fremfor den pivotale SIOPEL-6 studien i grunnanalysen og kun benytte data fra SIOPEL-6 studien i scenarioanalyser. Rasjonale er at populasjonen i COG ACCL0431-studien best representerer den pasientgruppen natriumtiosulfat er godkjent for. DMPs vurdering er at dette er hensiktsmessig gitt godkjent indikasjon, og i den videre vurderingen av metoden benytter DMP resultater fra SIOPEL-6-studien kun som støtte til egne vurderinger.

I grunnanalysen har Norgine valgt å benytte pasientkarakteristika fra subpopulasjonen av pasienter med lokalisert sykdom fra COG ACCL0431-studien fordi pasienter med metastatisk sykdom ikke er omfattet av godkjent indikasjon. De medisinske fagekspertene har vurdert at pasientkarakteristikaene for ITT populasjonen i COG ACCL0431-studien er representativ for klinisk praksis, og DMP har vurdert pasientkarakteristikaene for subpopulasjonen (presentert i Appendiks 1) opp mot ITT populasjonen. Ettersom inklusjonen i COG ACCL0431-studien ikke var stratifisert på lokalisert sykdom er det noe større skjevheter mellom behandlingsarmene i denne subpopulasjonen sammenlignet med ITT populasjonen. Gjennomsnittsalder, fordeling mellom aldersgruppene, kjønnsfordelingen, krefttypene og fordelingen mellom disse, samt vekt og kroppsareal er imidlertid etter DMPs vurdering ikke vesentlig forskjellig mellom subpopulasjonen med lokalisert sykdom og ITT populasjonen. DMPs vurdering er derfor at det er akseptabelt å benytte pasientkarakteristika fra populasjonen med lokal sykdom i COG ACCL0431-studien i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
DMP legger til grunn det samme som Norgine i egen hovedanalyse.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Intervensjonen i COG ACCL0431-studien er presentert i Tabell 10 under. Tilsvarende informasjon for SIOPEL-6 studien er presentert i Appendiks 3. Administrasjonen av cisplatin var lik i intervensjons- og komparatorarm og er beskrevet i Kapittel 3.5.

Tabell 10. Karakteristikker ved intervensjon i COG ACCL0431-studien (kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR (2) og godkjent preparatomtale (18)).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Natriumtiosulfat 10,2 g/m^2 (eller 341 mg/kg til barn med lav alder eller kroppsvekt) (14)	Basert på pasientdata fra subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien [redacted]	Det antas at natriumtiosulfat vil doseres i henhold til preparatomtalen. Den anbefalte dosen er vektbasert og normalisert til kroppsoverflate: • >10 kg: 12,8 g/m^2 • 5-10 kg: 9,6 g/m^2 • <5 kg: 6,4 g/m^2
Administrasjonsform	Natriumtiosulfat administrert som infusjon over 15 minutter, 6 timer etter hver avsluttet cisplatin-administrasjon der varigheten av cisplatin-infusjonen var maksimalt 6 timer. Hvis det var planlagt flere cisplatindoser i løpet av en dag måtte det gå minst 10 timer mellom infusjonen med	Som infusjon over 15 minutter, 6 timer etter avsluttet cisplatin-administrasjon.	I henhold til godkjent preparatomtale, dvs. som infusjon over 15 minutter, 6 timer etter avsluttet cisplatin-administrasjon, når cisplatin-infusjonen varer i maksimalt 6 timer.

	natriumtiosulfat og starten på ny cisplatin-infusjon neste dag.		
Behandlingsvarighet	Gjennomsnittlig antall doser av natriumtiosulfat i studien var [redacted]	Estimert gjennomsnittlig totalt antall doser på [redacted] Basert på pasientdata fra subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien.	I henhold til godkjent preparatomtale, dvs. varigheten av behandlingen med natriumtiosulfat skal sammenfalle med varigheten av cisplatinbehandlingen. I norsk klinisk praksis administreres cisplatin over 3-4 sykluser.
Relativ doseintensitet (%)	Ikke tilgjengelig fra studiene	Ikke aktuelt	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Antiemetika ble administrert 30 min. før hver infusjon med natriumtiosulfat for å redusere forekomsten av kvalme og oppkast. Det fremkommer ikke i innsendt dokumentasjon hvilke medikamenter pasientene i studien fikk som forbehandling for å redusere forekomst av oppkast og kvalme	Det antas at én dose av ondansetron, palonosetron og fosaprepitant administreres før hver NTS-infusjon.	I henhold til preparatomtalen som anbefaler forbehandling med antiemetika før hver dose med natriumtiosulfat for å redusere forekomsten av kvalme og oppkast. I norsk klinisk praksis benyttes antiemetika av typen ondansetron, palonosetron og aprepitant (foretrukket preparat over fosaprepitant).
Påfølgende behandling	Ingen	Ingen	Ingen

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

I modellen mottar pasientene behandling med natriumtiosulfat etter hver cisplatin-administrasjon, 6 timer etter endt behandling med cisplatin. Behandlingsvarighet for natriumtiosulfat er følgelig avhengig av varigheten av cisplatinbehandlingen.

I beregningen av legemiddelkostnadene for natriumtiosulfat legger Norgine til grunn relevante pasientdata fra subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien [redacted]. For mer informasjon om modellering av disse legemiddelkostnadene se Kapittel 3.7.1. Modellen inkluderer også administrasjon av antiemetika (ondansetron, palonosetron og fosaprepitantdimeglumin) 30 minutter før hver infusjon med natriumtiosulfat.

3.4.3 DMPs vurdering

De mediske fagekspertene vurderer at natriumtiosulfat vil anvendes i tråd med anbefalingene i godkjent preparatomtale dersom metoden blir tilgjengelig i Norge, dvs. dosert basert på vekt og normalisert til kroppsoverflate og administrert som infusjon over 15 minutter, 6 timer etter avsluttet cisplatin-administrasjon, når cisplatin-infusjonen varer i maksimalt 6 timer. Den anbefalte dosen er

basert på SIOPEL-6 studien, den pivotale studien for godkjenning av markedsføringstillatelsen i EU. I den innsendte kliniske dokumentasjonen er den protokolldefinerte dosen i COG ACCL0431-studien lagt til grunn, dvs. 10,2 g/m^2 uavhengig av kroppsvekt. Dette innebærer at planlagt dose med natriumtiosulfat til pasientene i studien med vekt under og over 10 kg var henholdsvis høyere og lavere en anbefalt dose. DMP mener likevel at dosen i COG ACCL0431-studien er representativ for klinisk praksis fordi det er vist i prekliniske studier at serumnivået av natriumtiosulfat er tilnærmet likt uavhengig av administrert dose (kilde: EPAR (2)). Dette er også i tråd med EMAs beslutning om å godkjenne dosen med natriumtiosulfat i SIOPEL-6-studien til en utvidet pasientpopulasjon som omfatter krefttyper som er mer frekvent forekommende hos eldre barn (dvs. barn med høyere kroppsvekt) enn hovedgruppen med barn med hepatoblastom i SIOPEL-6-studien.

I norsk klinisk praksis forventes det ifølge de medisinske fagekspertene at 2/3 av pasientene som er aktuelle for metoden har medulloblastom eller kimbanekreft, dvs. kreftformer som opptrer hyppigere hos barn i aldersgruppen 5-17 år og som derfor forventes å ha en vekt som overstiger 10 kg, mens 1/3 av pasientene i klinisk praksis forventes å ha hepatoblastom som hyppigere inntreffer hos yngre barn og som kan ha en vekt under 10 kg. På tvers av alders- og vektgrupper vurderer DMP derfor at gjennomsnittsdosen i klinisk praksis i realiteten kan være noe høyere enn den som legges til grunn i den helseøkonomiske analysen. Dette vil bety høyere legemiddelkostnader i intervensjonsarmen, noe som reflekteres i en scenarioanalyse i Kapittel 4.1.3.

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Norgine i egen hovedanalyse, og belyser usikkerheten rundt dosering i norsk klinisk praksis i en scenarioanalyse.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

3.5.1.1 Innsendt dokumentasjon

I COG ACCL0431-studien ble pasientene behandlet med cisplatin i henhold til indikasjonsspesifikke behandlingsprotokoller i kontinuerlige intravenøse administrasjoner med maksimal varighet over 6 timer. I henhold til inklusjonskriteriene i studien skulle planlagt kumulativ cisplatindose være ≥ 200 mg/m^2. Faktisk kumulativ cisplatindose på tvers av behandlingsarmene i ITT-populasjonen, effektpopulasjonen og subgruppen for pasienter med lokalisert sykdom var henholdsvis [redacted] og [redacted] mg/m^2. Pasientene ble prebehandlet med antiemetika etter indikasjonsspesifikke protokoller, men det ble ikke samlet inn informasjon om hvilke type antiemetika som ble benyttet i studien (kilde: innsendt dokumentasjon).

3.5.1.2 Norsk klinisk praksis

Ifølge de medisinske fagekspertene samsvarer den kumulative cisplatindosen i klinisk praksis med den protokolldefinerte kumulative dosen i COG ACCL0431-studien. For eksempel er anbefalt dosering med cisplatin for pasienter i norsk klinisk praksis med hepatoblastom 70 mg/m^2 pr. syklus i 4 sykluser, for pasienter med medulloblastom 70 mg/m^2 pr. syklus i 3-4 sykluser og for kimbanekreft er anbefalt behandling 4 sykluser med 100 mg/m^2 cisplatin pr. syklus. Varighetene av hver administrasjon med cisplatin for disse indikasjonene samsvarer med varigheten i studien, dvs. maksimalt 6 timer. For noen kreftindikasjoner hos barn avviker imidlertid norsk klinisk praksis fra amerikansk praksis i at cisplatin-infusjonen pågår over 24 – 48 timer for å redusere risiko for kvalme og oppkast under administrasjonen. Dette gjelder blant annet for nevroblastom og osteosarkom. Ifølge de medisinske fagekspertene er metoden derfor hovedsakelig aktuell for pasienter med hepatoblastom, medulloblastom og kimbanekreft. Antiemetika av typen ondansetron, palonosetron og aprepitant

(foretrukket preparat over fosaprepitant) benyttes i norsk klinisk praksis for å dempe kvalme og oppkast og de kliniske fagekspertene forventer at antiemetika vil bli benyttet i henhold til anbefalingene i preparatomtalen dersom metoden blir innført.

3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

Komparator i den helseøkonomiske modellen er dagens standardbehandling: cisplatin, uten etterfølgende behandling med natriumtiosulfat. Norgine mener at det ikke er grunnlag for ulik cisplatin-behandling mellom behandlingsarmene i analysen ettersom det ikke var statistisk signifikant forskjell i kumulative dosen av cisplatin mellom behandlingsarmene i COG ACCL0431-studien. Behandling med cisplatin (dvs. tilknyttede legemiddelkostnader) er dermed ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen, verken for komparator- eller intervensjonsarmen.

3.5.3 DMPs vurdering

DMPs vurdering er at komparator i den kliniske dokumentasjonen og innsendt helseøkonomisk modell er i samsvar med forventet klinisk praksis og består av cisplatin administrert som infusjon over maksimalt 6 timer uten etterfølgende behandling med natriumtiosulfat. Som i COG ACCL0431-studien varierer dosen og antall sykluser med cisplatin i klinisk praksis med indikasjonsspesifikke protokoller. Ifølge de medisinske fagekspertene følger norske behandlingsprotokoller for cisplatin til barn med kreft internasjonal klinisk praksis med hensyn på dose, men for noen krefttyper administreres cisplatin utover 6 timer. Metoden er derfor i hovedsak aktuell for pasienter i norsk klinisk praksis med hepatoblastom, medulloblastom og kimbanekreft.

Hvis natriumtiosulfat blir innført i henhold til godkjent indikasjon, vil det komme som tillegg til dagens standardbehandling med cisplatin. Det foreligger ikke grunnlag for å anta at behandling med natriumtiosulfat vil endre dagens behandling med cisplatin, og DMP mener derfor at det er rimelig å ikke inkludere kostnader for cisplatinbehandling i den helseøkonomiske analysen (se avsnitt 3.7.1).

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger til grunn det samme som Norgine i egen hovedanalyse.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt i den helseøkonomiske modellen for cisplatin etterfulgt av natriumtiosulfat sammenlignet med cisplatin alene er basert på resultater fra COG ACCL0431-studien, som inkluderer både pasienter med lokalisert og metastatisk sykdom. Studien er presentert i Kapittel 2.

Modellen gir også mulighet til å legge data fra SIOPEL-6-studien til grunn for relativ effekt i den helseøkonomiske analysen. Studieresultater fra SIOPEL-6-studien er tilgjengelig i Appendiks 3. Som beskrevet i Kapittel 3.3.4, benytter DMP SIOPEL-6-studien kun som støtte i videre vurderinger.

Sikkerhet i den helseøkonomiske modellen er basert på sikkerhetspopulasjonen i COG ACCL0431-studien (Kapittel 3.6.3) og helserelatert livskvalitet er basert på eksterne studier identifisert gjennom et systematisk litteratursøk gjennomført av Norgine (Kapittel 3.6.4).

3.6.1 Relativ effekt

Det foreligger resultater fra 07.02.2019. Median oppfølgingstid for totaloverlevelse var 5,33 år.
I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt:

- cisplatin-indusert hørselstap
- totaloverlevelse (OS)

Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 Cisplatin-indusert hørselstap

Innsendt klinisk dokumentasjon

I COG ACCL0431-studien var det primære endepunktet andel pasienter med hørselstap, definert som relativ hørsel 4 uker etter siste cisplatindose sammenlignet med hørsel ved baseline, målt etter ASHA-kriteriene. Blant de 104 pasientene som hadde både baselinevurdering og 4-ukers oppfølgingsvurderinger av hørsel (Effektpopulasjon), var andelen pasienter med hørselstap i intervensjonsarmen omtrent halvparten av andelen pasienter i komparatorarmen (28,6 % mot 56,4 %). Risikoen for å utvikle hørselstap var statistisk signifikant lavere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen, noe som tilsvarer en klinisk betydningsfull lavere risiko etter behandling med natriumtiosulfat på 48 % (relativ risiko 0,516, 95 % KI: 0,318, 0,839, p-verdi= 0,004) (kilde: godkjent preparatomtale (18)).

En subgruppeanalyse av andel pasienter i COG ACCL0431-studien med cisplatin-indusert hørselstap basert på alder indikerer mindre tydelig forebyggende effekt av natriumtiosulfat i pasienter over 5 år. Ifølge de medisinske fagekspertene er alder en signifikant faktor med tanke på utvikling av hørselstap, da de minste barna sannsynligvis er mer sårbare for toksisitet enn eldre barn/voksne. Studien omfatter imidlertid få pasienter og antall barn i hver aldersgruppe er for liten til at det kan trekkes noen konklusjoner om at enkelte aldersgrupper har mindre nytte av forebyggende behandling med natriumtiosulfat.

Etter at COG ACCL0431-studien var avsluttet, ble audiometridataene fra studien re-evaluert etter SIOP-kriteriene i en studie av Orgel et al. (1) fordi SIOP-kriteriene ble ansett som mer relevante enn ASHA-kriteriene for vurdering av cisplatin-indusert hørselstap. I motsetning til ASHA-kriteriene som benyttes til å evaluere relativ hørsel, evaluerer SIOP-kriteriene absolutt hørsel på ett tidspunkt. Studien til Orgel et al. kunne derfor inkludere noen flere pasienter i analysen sammenlignet med COG ACCL0431-studien. Re-evalueringen av audiometridataene medførte at andelen pasienter med hørselstap er rundt [redacted] lavere i både komparator- og intervensjonsarmen i Orgel-studien sammenlignet med i COG ACCL0431-studien, men differansen mellom behandlingsarmene i andel pasienter med hørselstap forble uforandret (56 % vs. 29 % i COG ACCL0431-studien og [redacted] vs. [redacted] i studien til Orgel et al.). Andel pasienter med eller uten hørselstap, per behandlingsarm, i COG ACCL0431-studien (14) og studien til Orgel et al., er presentert i Tabell 11 under.

I SIOPEL-6 studien var andelen pasienter med hørselstap 63 % og 33 % i henholdsvis komparator- og intervensjonsarmen (Appendiks 3).

Tabell 11. Andel pasienter med eller uten hørselstap per behandlingsarm i COG ACCL0431 studien og studien til Orgel et al. (kilde: Innsendt dokumentasjon og (1, 14).

Hørseltap	**Resultater etter ASHA kriteriene i COG ACCL0431-studien (n=104, effektpopulasjon)**		**Resultater etter SIOP kriteriene i post-hoc analyse til Orgel et al.** [redacted]	
	CIS (n=55)	**CIS + NTS (n=49)**	**CIS** [redacted]	**CIS + NTS** [redacted]
Ja, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)	[redacted]	[redacted]
Nei, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)	[redacted]	[redacted]

Alvorlighetsgraden av hørselstap ble ikke evaluert i COG ACCL0431-studien. I studien til Orgel et al. ble SIOP kriteriene benyttet til å vurdere alvorligheten av hørselstap hos pasienter med cisplatin-indusert hørselstap. Tabell 12 viser fordelingen av pasienter med minimalt/ ikke noe hørselstap (SIOP Grad 0) eller med hørselstap (SIOP Grad ≥ 1) i studien til Orgel et al. og den videre fordelingen av pasienter med SIOP Grad ≥ 1 hørselstap inn i kategoriene mildt hørselstap (SIOP Grad 1) og moderat til alvorlig hørselstap (SIOP Grad ≥ 2). Resultatene viser at andelen pasienter med moderat til alvorlig hørselstap (SIOP Grad ≥ 2) blant pasienter med hørselstap er vesentlig lavere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen ([redacted]).

I SIOPEL-6 studien var andelen pasienter med moderat til alvorlig hørselstap basert på Brock skalaen (dvs. Brock Grad 2-4 hørselstap) av pasienter med hørselstap [redacted] i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen (Appendiks 3).

Tabell 12. Fordeling av pasientene i studien til Orgel et al. (1) etter graden av hørseltap (kilde: innsendt dokumentasjon).

SIOP grad av hørseltap		**Antall og andel pasienter n (%) per behandlingsarm**			
		CIS [redacted]		**CIS + NTS** [redacted]	
Grad ≥ 1*, n (%)	Grad ≥ 2**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Grad 1**		[redacted]		[redacted]
Grad 0*, n (%)		[redacted]		[redacted]	

*Andel pasienter med hørselstap SIOP Grad 0 (minimalt/intet hørselstap) eller Grad ≥1 av totalt antall pasienter i behandlingsarmen. **Andel pasienter med hørselstap SIOP Grad 1 (mildt hørselstap) eller Grad ≥2 (moderat, markert og alvorlig hørselstap) av antall pasienter med hørselstap per behandlingsarm.

Implementering av cisplatin-indusert hørselstap i den helseøkonomiske modellen

Andelen pasienter i helsetilstand «minimalt/ikke hørselstap» i modellen baseres på effektdata fra effektpopulasjonen i COG ACCL0431-studien (andel pasienter med hørselstap målt etter ASHA kriteriene). Et alternativ i modellen er å benytte seg av data fra SIOPEL-6-studien eller post-hoc analysen til Orgel et al.

Andelen pasienter med «mildt hørseltap» i modellen estimeres på bakgrunn av fordelingen av pasientene mellom Grad 1 hørseltap og Grad ≥ 2 hørseltap i studien til Orgel et al. (etter SIOP kriteriene). Pasientene med hørseltap av høyere alvorlighet fordeles videre mellom helsetilstandene moderat hørseltap, markert hørseltap og alvorlig hørselstap basert på fordelingen av pasientene mellom Grad 2-4 hørseltap i en ekstern studie av Knight et al. (16) (etter Brock-skalaen). Norgine

legger dermed til grunn at SIOP Grad ≥ 2 hørselstap tilsvarer Grad 2-4 hørseltap i Brock skalaen. For mer informasjon om studien og dataene som ligger til grunn se i Appendiks 3.

Den endelige fordelingen av pasientene mellom de ulike hørselstap-helsetilstandene når de kommer inn i Markov-modellen etter år 1 er dermed som vist i Tabell 13 under.

Tabell 13. Fordeling av levende pasienter mellom helsetilstandene, per behandlingsarm, i første år av Markov-modellen (kilde: innsendt modell).

Helsetilstand	CIS (%)	CIS + NTS (%)
Minimal/ ikke hørseltap	[redacted]	[redacted]
Mildt hørseltap	[redacted]	[redacted]
Moderat hørseltap	[redacted]	[redacted]
Markert hørseltap	[redacted]	[redacted]
Alvorlig hørseltap	[redacted]	[redacted]
Totalt	[redacted]	[redacted]

Pasientene forblir videre i helsetilstandene de startet i, dvs. ingen forbedring eller forverring av hørselstapet gjennom modellens tidshorisont, eller de beveger seg til det absorberende helsetilstand død. Fordeling av pasientene mellom de ulike helsetilstandene over tid i innsendt modell vises i Figur 3 for intervensjonsarmen og i Figur 4 for komparatorarmen.

Modellen gir mulighet til å legge data fra SIOPEL-6-studien eller en kombinasjon av data fra COG ACCL0431-studien, re-analysert av Orgel et al (1) og SIOPEL-6-studien/ Knight et al. til grunn for relativ effekt.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

DMPs vurdering

Relativ effekt i den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på resultater fra effektpopulasjonen (n=104) i COG ACCL0431-studien. Studien viste en statistisk signifikant og klinisk relevant lavere risiko for hørselstap hos pasienter som fikk behandling med cisplatin etterfulgt av natriumtiosulfat sammenlignet med pasienter som fikk behandling med cisplatin alene. Sensitivitetsanalysen av primærendepunktet basert på ITT-populasjonen og resultatene fra SIOPEL-6 studien støtter resultatene i effektpopulasjonen. Resultater fra COG ACCL0431-studien omfatter både pasienter med lokalisert og metastatisk sykdom, mens denne metodevurderingen kun gjelder pasienter med lokalisert sykdom, i tråd med godkjent indikasjon. COG ACCL0431-studien omfatter imidlertid få pasienter og har ikke statistisk styrke til å påvise forskjell mellom behandlingsarmene i andel pasienter med hørselstap kun for pasienter med lokalisert sykdom. Ifølge de medisinske fagekspertene er det heller ikke grunnlag for å anta at effekten av natriumtiosulfat er forskjellig i pasienter med metastatisk eller lokalisert sykdom. DMP vurderer derfor at resultater fra COG ACCL0431-studien, som inkluderer både pasienter med lokalisert og metastatisk sykdom kan benyttes for pasientene som denne metodevurderingen gjelder.

Ifølge de medisinske fagekspertene er andelen pasienter med hørselstap i komparatorarmen i COG ACCL0431-studien noe høyt sammenlignet med klinisk praksis. Etter deres vurdering kan årsaken være at ASHA-kriteriene som ble benyttet i COG ACCL0431-studien ikke er særskilt egnet for vurdering av cisplatin-indusert hørselstap samt at resultatene omfatter alle typer/grader av hørselstap, og ikke utelukkende det som vurderes som klinisk relevant hørselstap i norsk klinisk praksis. I post-hoc analysen av COG ACCL0431-studien utført av Orgel et al. som benytter SIOP kriteriene for vurdering av hørsel er andelen pasienter med hørselstap lavere, både i komparator- og intervensjonsarmen sammenlignet med COG ACL0431-studien. De medisinske fagekspertene vurderer at andelen i komparatorarmen i post hoc analysen er mer i tråd med klinisk praksis, noe som kan skyldes at analysen til Orgel et al. er basert på SIOP-kriteriene, dvs. en annen skala for vurdering av hørselstap. I modellen inngår hørselsdata (ja/nei) fra effektpopulasjonen i COG ACCL0431-studien (ASHA-kriteriene). Valg av kilde for forekomst av hørselstap representerer derfor en usikkerhet i analysen. Ved å bruke data fra Orgel et al. (SIOP-kriteriene), øker IKER med ca. 105 000 NOK. Dette

scenarioet må imidlertid vurderes med forsiktighet fordi det baserer seg på effektdata fra en post hoc analyse av en studie med få pasienter.

Alvorlighetsgraden av hørselstap ble ikke målt i COG ACCL0431-studien, så videre i den helseøkonomiske modellen fordeles pasientene med hørseltap mellom helsetilstandene «mildt hørseltap» (SIOP Grad 1) og «moderat til alvorlig hørselstap» (SIOP Grad ≥2), basert på data fra studien til Orgel et al. De medisinske fagekspertene vurderer at fordelingen av pasienter med hørselstap inn i kategoriene for alvorlighet av hørselstap i komparatorarmen i analysen kan anses som representativ for klinisk praksis, men tar forbehold om at skalaene som benyttes internasjonalt for vurdering av hørsel ikke anvendes i norsk klinisk praksis.

Fordelingene av pasientene i intervensjonsarmen i modellen er basert på samme kliniske dokumentasjon, og fører til at ca. [redacted] av pasientene med hørseltap er kategorisert til helsetilstand «mildt hørseltap», og de resterende pasienter (ca. [redacted] har «moderat til alvorlig» hørseltap. Dette er i tråd med fordeling av pasientene i studien til Orgel et al. Fordelingen er imidlertid basert på bare [redacted] pasienter, [redacted] av disse med «moderat til alvorlig» hørseltap (se Tabell 12). I intervensjonsarmen i SIOPEL-6-studien hadde [redacted] av pasientene med hørselstap «mildt» hørselstap (Brock Grad 1) og [redacted] «moderat til alvorlig» (Brock Grad 2-4). Samtidig er fordelingen av pasientene i komparatorarmen i modellen sammenlignbar med fordelingen av pasientene mellom Brock Grad 1 og Grad 2-4 i komparatorarmen i SIOPEL-6-studien (Appendiks 3). Forskjellige skalaer ligger til grunn for vurdering av hørsel i de to studiene og resultatene er dermed ikke direkte sammenlignbare. Forskjellen mellom studiene indikerer likevel at det er usikkerhet knyttet til størrelsen på den forebyggende effekten av natriumtiosulfat på forekomsten av alvorligere grader av hørselstap. Det er uviss hvordan denne usikkerheten påvirker IKER.

I Norgine sin grunnanalyse er pasientene med «moderat til alvorlig» hørselstap (SIOP Grad ≥ 2) basert på studien til Orgel fordelt videre inn i flere kategorier for alvorlighet av hørselstap (dvs. moderat, markert og alvorlig) basert på informasjon fra en studie publisert av Knight et al. i 2005. DMP vurderer at baseline karakteristikkene for populasjonen i Knight-studien er sammenlignbare med populasjonen lagt til grunn i metodevurderingen med hensyn på krefttyper, alder og kjønnsfordeling. Studien til Knight et al. inkluderte [redacted] pasienter totalt og fordelingen av pasienter inn i kategoriene moderat, markert og alvorlig hørselstap er basert på kun [redacted] pasienter der ingen fikk behandling med natriumtiosulfat. I tillegg benyttes Brock skalaen til vurdering av hørsel. Nøkkelen for fordeling av pasienter inn i helsetilstandene «moderat», «markert» og «alvorlig» hørselstap basert på studien til Knight et al. er applisert likt på begge behandlingsarmene i modellen, dvs. at ved denne fremgangsmåten så tillegges det ikke noen ytterligere effekt i intervensjonsarmen på dette stadiet i modellen. Ettersom det ikke foreligger klinisk dokumentasjon fra COG ACCL0431-studien eller finnes andre pålitelige kilder til den forebyggende effekten av natriumtiosulfat på alvorlighet av hørselstap aksepterer DMP Norgines tilnærming.

Pasientene i den innsendte helseøkonomiske modellen forblir videre i samme helsestadium frem til de dør, uavhengig av årsak. Ifølge de medisinske fagekspertene forblir nivåene av cisplatin i blodet målbart relativt lenge etter avsluttet behandling, noe som indikerer at et hørselstap kan fortsette å progrediere en stund etter endt cisplatinbehandling. De mener imidlertid at progresjonene i hørselstap som eventuelt skjer etter endt behandling er små, og at alvorlighetsgraden av hørselstapet som oppstår under cisplatinbehandling beholdes ved endt behandling. Dersom ototoksisitet ikke har oppstått når behandlingen er over, mener de at det er liten sannsynlighet for at et hørselstap vil utvikle seg på grunn av cisplatin-residualer. DMP anser det derfor som rimelig at pasientene i modellen kun kan bevege seg fra helsestadiet de er i ved baseline til død.

Samlet vurdering fra DMP:

Effektdataene som ligger til grunn i analysen er basert på få pasienter og stammer fra tre forskjellige kilder som benytter tre ulike skalaer for vurdering av hørsel.

- Forekomst av hørseltap i modellen er basert på resultater fra COG ACCL0431-studien. Overførbarheten av studieresultatene til klinisk praksis er usikker fordi studien omfatter få pasienter og vurdering av hørsel var basert på ASHA-kriteriene.
- Alvorlighetsgraden av hørselstap ble ikke målt i COGACCL0431 studien, og Norgine har benyttet forskjellige kilder for alvorlighetsgrad av hørselstap i modellen. Dataene som legges til grunn er basert på få observasjoner.
- Totalt er tre ulike skalaer benyttet for vurdering av alvorlighetsgrad av hørsel uten noen justering mellom disse. Ingen av skalaene benyttes i norsk klinisk praksis.

Sett under ett medfører dette at det er usikkerhet knyttet til den relative effekten i analysen. Det er uviss hvordan denne usikkerheten påvirker IKER. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene og egne vurderinger velger DMP likevel å legge det samme som Norgine til grunn i egen hovedanalyse. Usikkerheten rundt den relative effekten belyses i scenarioanalyser.

DMPs konklusjon om relativ effekt
DMP legger det samme til grunn som Norgine i sin hovedanalyse. Den relative effekten i analysen er imidlertid usikker, noe som til i en viss grad belyses ved ulike scenarioanalyser basert på forskjellige kilder for forekomst og alvorlighetsgrad av hørseltap.

3.6.2 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det var flere pasienter som døde i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen (29,5 % mot 18,8 %) i COG ACCL0431-studien. Ved en median oppfølgingstid på 5,33 år var det ingen statistisk signifikant forskjell (p=0,113) i OS mellom behandlingsarmene (hasard ratio 1,79, 95 % KI: 0,86, 3,72). Median OS var ikke nådd.

Det ble gjort post-hoc-analyser av totaloverlevelse for pasientene med lokalisert sykdom og metastatisk sykdom. Ved en median oppfølgingstid på 5,61 år var det ingen statistisk signifikant forskjell (p=0,71) i OS mellom behandlingsarmene for pasienter med lokalisert sykdom (hasard ratio 1,23 (95 % KI: 0,41, 3,66). For pasienter med metastatisk sykdom var det flere pasienter som døde i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen, og med en median oppfølgingstid på 4,52 år var det en statistisk signifikant forskjell i OS mellom behandlingsarmene (hasard ratio 2,96 (95 % KI: 1,08, 8,06) (p=0,03) (kilde: preparatomtale).

Implementering av totaloverlevelse i helseøkonomisk modell

OS-dataene fra COG ACCL0431-studien er ikke tilstrekkelige til å modellere langtidsoverlevelse. I modellen har Norgine lagt til grunn overlevelsesdata til subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien frem til og med år 5. Deretter anvendes en kreftrelatert standardisert mortalitetsratio (SMR) på dødeligheten til den generelle befolkningen ut livet, som er avhengig av pasientens alder, se Appendiks 2. SMR-verdiene ble hentet fra en stor befolkningsbasert kohortstudie. Studien inkluderte 34 489 pasienter som hadde overlevd i 5 år etter å ha blitt diagnostisert med barnekreft før de fylte 15 år (bl.a. nevroblastom, retinoblastom og bensarkom) i årene 1940 til 2006 i Storbritannia (19).

I modellen er sannsynligheten for å dø uavhengig av helsetilstand og behandlingsarm. Modellert overlevelse i innsendt modell vises i Figur 5.

[redacted]

DMPs vurdering

Analysen av totaloverlevelse i COG ACCL0431 studien viste at det ikke var noen statistisk signifikant forskjell i OS mellom behandlingsarmene selv om flere pasienter døde i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen. Subgruppeanalysene av OS blant pasienter med hhv lokalisert og metastatisk sykdom visste imidlertid at forskjellen i dødeligheten mellom behandlingsarmene i hovedanalysen kunne tilskrives pasienter med metastatisk sykdom der flere pasienter døde i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen. Ettersendt dokumentasjon fra firmaet i forbindelse med godkjenningsprosessen for markedsføringstillatelsen i EU viste at det var en overrepresentasjon av pasienter med dårligere kreftprognose i intervensjonsarmen blant pasienter med metastatisk sykdom. EMA besluttet likevel å innskrenke den endelige indikasjonen for natriumtiosulfat til kun pasienter med lokalisert sykdom (kilde: EPAR (2)). De medisinske fagekspertene kommenterte at det pågår en diskusjon internasjonalt i onkologiske miljøer om hva som er årsaken til den lavere overlevelsen i intervensjonsarmen i COG ACCL0431-studien og at det etterlyses flere og større studier for å avklare dette.

Norgine har ikke modellert noen overlevelsesgevinst i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen. DMP vurderer at dette er rimelig siden dette er en forebyggende behandling som ikke forventes å påvirke pasientenes livslengde. Modellert overlevelse (median totaloverlevelse på ca. 64 år for en pasient som er 9 år) er imidlertid kortere enn overlevelsen for den generelle populasjonen med samme alder. De medisinske fagekspertene har bekreftet at selv om de fleste pasienter diagnostisert med barnekreft i norsk klinisk praksis blir langtidsoverlevende, er det rimelig at disse pasientene opplever økt dødelighet som følge av økt risiko for sekundær kreft og komorbiditeter etter kreftbehandling. Dette støttes av resultatene i en stor studie om forventet levetid hos voksne overlevere av kreft i barne- og ungdomsårene som viste at forventet levetid er kortere for voksne overlevere av barnekreft sammenlignet med individer uten en sykdomshistorie som omfatter kreft (20). DMP antar at modellert overlevelse er overførbar til norsk klinisk praksis. Sensitivitetsanalyser viser at mortalitetsrisiko, særlig for det første året, har betydning for analysens resultat, se Kapittel 4.1.3. Denne baseres på COG ACCL0431-studien og ifølge de medisinske fagekspertene er 5-års totaloverlevelse for barn med kreft i Norge opp mot 90 %, dvs. i overenstemmelse med resultatene for komparatorarmen i COG ACCL0431-studien (samt for pasienter med lokal sykdom i samme studie og for SIOPEL-6-studien).

DMPs konklusjon om totaloverlevelse

DMP legger til grunn det samme som Norgine i egen hovedanalyse.

3.6.1.3 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

COG ACCL0431-studien:
Analyse av hørselstap basert på aldersgrupper:
Se avsnitt 3.6.1.1

Analyse av totaloverlevelse hos pasienter med lokal sykdom og metastatisk sykdom separat
Se avsnitt 3.6.2

3.6.3 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

I COG ACCL0431-studien var forekomst av uønskede hendelser tilnærmet lik mellom behandlingsarmene, se Tabell 14 (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR). Uønskede medisinske hendelser som ble rapportert oftere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen inkluderte hypofosfatemi, hyponatremi, hypernatremi og stomatitt.

Tabell 14. De vanligste uønskede hendelsene av Grad ≥ 3 rapportert i COG ACCL0431-studien med frekvens ≥ 10% på tvers av behandlingsarmene (Kilde innsendt dokumentasjon og EPAR (2))

Uønskede hendelser	CIS (N = 64) n (%)	CIS + NTS (N = 59) n (%)	Totalt (N = 123) n (%)
Uønskede hendelser Grad ≥3	57 (89,1)	55 (93,2)	112 (91,1)
Redusert antall nøytrofile	53 (82,8)	49 (83,1)	102 (82,9)
Redusert antall hvite blodceller	42 (65,6)	38 (64,4)	80 (65,0)
Redusert blodplatetall	39 (60,9)	38 (64,4)	77 (62,6)
Økt alaninaminotransferase	9 (14,1)	10 (16,9)	19 (15,4)
Redusert antall lymfocytter	9 (14,1)	6 (10,2)	15 (12,2)
Anemi	36 (56,3)	30 (50,8)	66 (53,7)
Febril nøytopeni	19 (29,7)	14 (23,7)	33 (26,8)
Hypokalemi	13 (20,3)	16 (27,1)	29 (23,6)
Hypofosfatemi	7 (10,9)	12 (20,3)	19 (15,4)
Hyponatremi	4 (6,3)	7 (11,9)	11 (8,9)
Stomatitt	4 (6,3)	8 (13,6)	12 (9,8)

Alvorlige uønskede hendelser (SAE, dødelige og ikke-dødelige) ble kun registrert for pasienter i intervensjonsarmen. De hyppigst rapporterte alvorlige uønskede hendelsene var febril nøytropeni (20,3 %), redusert nøytrofiltall (16,9 %), reduserte antall blodplater (13,6 %), redusert antall hvite blodceller (13,6 %) og anemi (11,9 %). Totalt opplevde 6 barn (10,2 %) alvorlige uønskede hendelser

som ble ansett som relatert til natriumtiosulfat. Ingen dødsfall ble rapportert med mistanke om relasjon til behandling med natriumtiosulfat. En pasient i intervensjonsarmen avsluttet behandling pga. en grad 2 uønsket hendelse.

Innsendt helseøkonomisk modell

Det er mulig å inkludere uønskede medisinske hendelser med tilhørende nyttetap og kostnader i den helseøkonomiske modellen. Ettersom det ikke ble observert behandlingsrelaterte alvorlig uønskede medisinske hendelser hos ≥ 2 % av pasientene i sikkerhetspopulasjonen i COG ACCL0431-studien, har Norgine imidlertid valgt å ikke inkludere uønskede medisinske hendelser i sin grunnanalyse. Nyttetap og kostnader som følge av uønskede medisinske hendelser er dermed heller ikke inkludert i Norgines grunnanalyse.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til natriumtiosulfat er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon- og komparatorarmen i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

De medisinske fagekspertene spilte inn at de mest vanlige bivirkningene ved cisplatinbehandling utover ototoksisitet er nedsatt immunforsvar, redusert antall nøytrofile, redusert antall blodplater, samt endret nyrefunksjon, dvs. at de uønskede hendelsene med høyest observert frekvens i norsk klinisk praksis i stor grad er i overenstemmelse med de uønskede hendelsene oppgitt av Norgine. Ingen av de uønskede hendelsene vurderes som spesielt ressurskrevende av de medisinske fagekspertene, da pasientene ofte allerede er innlagt ved cisplatinbehandling. De kommenterte også at det ikke er store forskjeller i forekomst av uønskede hendelser mellom intervensjons- og komparatorarmen i studien.

Basert på dette vurderer DMP at Norgines tilnærming, som i praksis innebærer å ikke modellere uønskede medisinske hendelser, er rimelig. DMP observerer imidlertid at hypofosfatemi, hyponatremi, hypernatremi og stomatitt forekom hyppigere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen i COG ACCL0431-studien (Tabell 14). Det er derfor en risiko for at IKER er underestimert i noen grad. Den helseøkonomiske modellen muliggjør å modellere alle bivirkninger av Grad ≥ 3 med en insidens ≥ 10 % i minst en av behandlingsarmene. Det er imidlertid vanskelig i dette tilfellet å isolere uønskede hendelser knyttet til behandling med cisplatin og natriumtiosulfat fra hendelser relatert til behandling med cisplatin alene. En redusert nytte på grunn av bivirkninger knyttet til bl.a. cisplatinbehandling er i en viss grad hensyntatt gjennom den høyere nyttetapsverdien knyttet til kreft som legges til grunn i modellen i det første året. For å unngå dobbeltelling, ekskluderer også DMP uønskede medisinske hendelser fra egen hovedanalyse.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger det samme til grunn som Norgine i sin hovedanalyse.

3.6.4 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Data på helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble ikke samlet inn i de to studiene som utgjør det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget i innsendelsen. Norgine har derfor brukt eksterne nyttevekter i modellen. Disse beskrives under.

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevekter for helsetilstandene

Modellen har 5 helsetilstander hvor det er benyttet nyttevekter, uavhengig av hvilken behandling pasienten mottar. Nyttevektene er aldersjustert i modellen.

Norgine har utført et systematisk litteratursøk sist oppdatert i oktober 2024 (se i Appendiks 4). Totalt 38 studier ble identifisert, hvorav 10 rapporterte HRQoL-data etter alvorlighetsgrad av hørseltap. Kun tre av disse studiene gjaldt barn. Norgine vurderte at to av studiene (21, 22) var egnet til inklusjon i analysen da de rapporterte nyttevekter per aktuelle helsetilstander. Begge studiene var imidlertid basert på bl.a. nyttevekter rapportert i studien til Barton et al. (17). Barton et al. er en tverrsnittstudie hvor foreldre til 8 876 barn uten kreft og med hørselstap ble invitert til å vurdere sine barns HRQoL ved bruk av en modifisert versjon av nyttemålingsverktøyet HUI3[4].

I Norgines grunnanalyse brukes nyttevekter for helsetilstandene «moderat hørseltap», «markert hørseltap» og «alvorlig hørseltap» fra Barton et al., som vist i Tabell 15. Nyttevekten for helsetilstanden «minimalt/ikke hørseltap» ble hentet fra Pogany et al.(23), en nasjonal retrospektiv kohortstudie som rapporterte HRQoL basert på HUI3 i den kanadiske befolkingen, inkludert barn i alderen 5-12 år. For helsetilstanden «mildt hørselstap» har Norgine beregnet en nyttevekt som tilsvarer midtpunktet mellom nyttevektene for «minimalt/ikke hørselstap» fra Pogany et al. og «moderat hørselstap» fra Barton et al. Nyttevektene fra Barton et al., som vist i tabellen under, er allerede justert for nyttegevinsten knyttet til bruk av cochleaimplantat, basert på prosentandelen av pasienter som bruker cochleaimplantat, som vist i kapittel 3.7.4.2. Nyttegevinsten fra cochleaimplantat rapportert i Barton et al. var 0,183, og gjelder pasienter som fikk implantat etter fylte fem år med en brukstid på mer enn fire år. Norgine antar at resterende pasienter hadde fått høreapparat og appliserer ikke en ytterlig helsegevinst knyttet til bruk av dette.

Nyttevekter fra Gumbie et al. (24) brukes i en scenarioanalyse (Tabell 15). Norgine benytter nyttevekten på 0,920 for helsetilstanden «minimal/ikke hørseltap» som referanse, hvor nyttetapsverdiene for moderat til alvorlig hørseltap rapportert fra Gumbie et al. trekkes fra. For helsetilstanden «markert hørseltap» er nyttevekten beregnet som et gjennomsnitt av nyttevektene for helsetilstandene «moderat hørseltap» og «alvorlig hørseltap». I likhet med i Norgines grunnanalyse ble det anvendt nyttegevinsten fra Barton et al. ved bruk av cochleaimplantat. Gumbie et al. inkluderte en nyttegevinst på 0,120 knyttet til bruk av høreapparat, hentet fra Grutters et al. (25) Dette anvendes på nyttevektene i alle helsetilstandene basert på prosentandelen av pasienter som brukte høreapparat, som igjen er basert på litteratur og antagelser som vist i kapittel 3.7.4.2.

[4] Health Utilities Index Mark III

Tabell 15: Nyttevekter knyttet til helsetilstander i den helseøkonomiske modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Helsetilstand	Norgines grunnanalyse		Norgines scenarioanalyse	
	Nyttevekt	Kilde	Nyttevekt	Kilde
Minimalt/ikke hørselstap	0,92	Pogany et al. 2006 (23)	0,92	Pogany et al. 2006 (23)
Mildt hørselstap	0,80	Gjennomsnitt av nyttevekter for minimalt/ikke hørselstap og moderat hørselstap	0,82	
Moderat hørselstap	0,68	Barton et al. 2006 (17) *	0,72	Gumbie et al.**
Markert hørselstap	0,63		0,66	Gjennomsnitt av nyttevekter for moderat og alvorlig hørseltap i Gumbie et al.**
Alvorlig hørselstap	0,52		0,64	Gumbie et al.**

* inkludert nyttegevinst fra cochleaimplantat ** inkludert nyttegevinst fra cochleaimplantat og høreapparat

Nyttetap på grunn av kreft
Nyttevektene for helsetilstandene er ikke spesifikke for kreftpasienter, og Norgine har derfor anvendt en kreftrelatert nyttetap på alle helsetilstandene i modellen de første 10 årene i analysen. Det benyttes et nyttetap på 0,15 i det første året og et nyttetap på 0,07 fra år 2 til år 10. Nyttetapsverdiene er hentet fra en systematisk oversikt og meta-analyse av helsenytteverdier i pediatriske kreftpasienter publisert i 2022 fra Chen et al. fra 2022 (26).

Nyttetap ved uønskede medisinske hendelser
Norgine har ikke inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i sin grunnanalyse (se kapittel 3.6.3).

DMPs vurdering

Nyttevekter for helsetilstandene
Det er en svakhet ved dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen at studiene som ligger til grunn ikke inkluderte HRQoL som utfallsmål. Norgine har i stedet gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser etter studier som presenterer HRQoL data etter alvorlighet av hørselstap hos pasienter med ikke-medfødt hørselstap. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilfredsstillende dokumentert. Studien til Barton et al., som ligger til grunn for nyttevektene for helsetilstandene «moderat», «markert» og «alvorlig» hørselstap i modellen hadde som hovedmål å estimere kostnadseffektiviteten av pediatrisk cochleaimplantasjon i Storbritannia. Verdien for nyttevektene i studien er basert på vurderinger fra foreldre til totalt 2266 barn (inkludert 403 barn med cochleaimplantat). Studien omfatter barn med bilateralt og permanent hørselstap. Studien er en tverrsnittstudie, og det er ikke oppgitt om hørselstapet er medfødt eller tilegnet, eller hva som er den bakenforliggende årsak til hørselstapet. Norgine antar at barna i studien ikke har kreft, og antagelsen virker rimelig gitt at det er en tverrsnittstudie. I studien ble alvorlig, markert og moderat hørselstap definert som hhv gjennomsnittlig hørselsnivå > 95 dB, 71–95 dB og 41–70 dB, dvs. kriterier som delvis overlapper med ASHA-kriteriene (Tabell 3) som er benyttet i COG ACCL0431 studien.

Etter DMPs vurdering er ikke populasjonen i studien (Barton et al.) fult i overenstemmelse med populasjonen som metoden er indisert for. Det er også en svakhet at nyttevektene i modellen er basert på foreldres vurdering og ikke på informasjon hentet direkte fra barna som er rammet av hørselstap.

Videre er livskvalitetsvurderingene basert på HUI3 mens DMPs retningslinjer angir at 5Q-5D er det foretrukne verktøyet for dokumentasjon av livskvalitet for å muliggjøre sammenligninger på tvers av terapiområder og metodevurderinger. I denne vurderingen DMP har likevel valgt å akseptere HUI3 delvis fordi 5D-5Q ikke har en egen dimensjon for sansetap og fordi det ikke finnes et egnet verktøy for å konvertere verdier fra HUI3 til 5D-5Q.

For å vurdere om nyttevektene fra studien til Barton et al kan være representative for populasjonen og tilstanden metodevurderingen gjelder, har DMP undersøkt nyttevektene rapportert i andre studier av barn med ikke-medfødt hørselstap. En gjennomgang av relevant tilgjengelig litteratur viser at verdiene for nyttevektene for forskjellige kategorier av alvorlighet av hørselstap varierer med faktorer som alder på respondentene, måleverktøyet, skala lagt til grunn for vurdering av hørselstap og justering for tilleggsnytte knyttet til bruk av høreapparat og/eller cochleaimplantat. Etter DMPs vurdering ligger verdiene knyttet til helsetilstandene moderat, markert og alvorlig i studien til Barton et al. litt i underkant, men likevel innenfor det som er rapportert i sammenlignbare studier (27, 28). Det er grunn til å anta at de noe lavere verdiene for nyttevektene fra studien til Barton et al reflekterer at verdiene i studien er basert på informasjon fra en modifisert versjon av HUI3.

De medisinske fagekspertene påpekte at særlig alder på tidspunktet som hørselstapet inntreffer og alvorlighetsgraden av hørselstapet har betydning for livskvaliteten hos de som rammes. De påpekte at milde til moderate førspråklige hørselstap, dersom de ikke oppdages og behandles, kan ha store konsekvenser for livskvalitet i et langt perspektiv fordi hørselstapet kan hemme videre utvikling av tale- og språkforståelse, som igjen kan ha konsekvenser for videre sosial og kognitiv utvikling og senere utdannings- og jobbmuligheter. De trakk også frem at for en del ungdommer kan det å bruke høreapparat eller å ha behov for tilrettelegging i klasserommet vesentlig forsterke følelsen av å være annerledes i en sårbar periode i livet. Videre påpekte de at alvorlig hørselstap er et handikap som i stor grad påvirker livskvalitet uavhengig av alder. Etter deres vurdering kan derfor nyttevektene for mild, moderat og markert hørselstap i modellen være representative for klinisk praksis. Nyttevekten for alvorlig hørselstap i modellen (dvs. 0,52) er imidlertid noe høyere enn det de mener er representativt for klinisk praksis. Nyttevekten er hentet fra studien til Barton et al og representerer et gjennomsnitt av verdier for alvorlig og svært alvorlig hørselstap og er justert for nyttegevinsten knyttet til bruk av cochleaimplantat. DMP har undersøkt implikasjonene av å endre denne nytteverdien til nytteverdien for samme helsetilstand fra studien til Gumbie et al (dvs. 0,48 uten tillegg for nytte av høreapparat eller cochleaimplantat). Fordi det er så få pasienter i modellen i denne helsetilstanden, har endringen imidlertid liten innflytelse på analyseresultatet.

En scenarioanalyse er basert på nyttevekter hentet fra en helseøkonomisk analyse av Gumbie et al. (24) som undersøkte effekt og kostnader ved å gjennomføre hørselstester på australske barn i førskolealder ved hjelp av en app (Sound Scouts). Kliniske data ble hentet fra registre, og nyttevektene som ble benyttet i analysen ble hentet fra eksterne kilder, inkludert studien til Barton et al. Nytteverdiene for helsetilstandene mildt, moderat, og markert hørselstap som er basert på nyttevektene fra studien til Barton et al. er høyere enn de som er benyttet i Norgines grunnanalyse, hovedsakelig fordi det er gjort andre antagelser om tilleggsnytten av høreapparat og cochleaimplantat. Nyttevekten for alvorlig hørselstap i scenarioanalysen er basert på en studie av Wolf et al. (29), men beregningen bak den oppgitte verdien er uklar. Sammenlignet med studien til Barton et al. er den absolutte forskjellen mellom moderat og alvorlig hørselstap lavere i studien til Gumbie et al.

DMP har videre vurdert om nyttevektene er representative for helsetilstandene i et livstidsperspektiv. Modellen antar at pasientenes hørselstap er permanent etter avsluttet cisplatinbehandling (se avsnitt 3.6.1). DMP har lagt dette til grunn i hovedanalysen, men mener på bakgrunn av innspill fra de medisinske fagekspertene at det er potensiale for at livskvaliteten knyttet til hørselstapet kan variere gjennom livsløpet som følge av tilpasning til helsetilstanden. Ifølge de medisinske fagekspertene er

muligheten for tilpasning hovedsakelig til stede for pasienter med mildt og moderat hørselstap, og potensialet for tilpassing henger til dels sammen med alder for når hørselstapet inntreffer og varierende krav til hørsel i løpet av livet. De trakk frem at de fleste pasienter med mildt og moderat hørselstap helt eller delvis kompenserer for hørselstapet med å bruke syn og kognitiv kapasitet på å tolke hva som blir sagt. Selv om det objektive hørselstapet er uforandret, kan de selv oppleve å ha tilnærmet normal hørsel. En del unge barn vil også relativt raskt tilpasse seg å leve med høreapparat og få god nytte av det, mens for noen ungdommer kan den sosiale belastningen ved å bruke høreapparat eller ha behov for andre tekniske hjelpemidler være så stort at de i mindre grad får maksimal nytte av hørselshjelpen videre i livet. Norgine har ikke inkludert en diskusjon rundt aspektene ovenfor i innsendelsen og modellen er heller ikke fleksibel på en slik måte at den tillater å utforske hvordan adapsjon til hørseltapet reflektert i høyere livskvalitet over tid påvirker analyseresultatet. Etter DMPs vurdering er dette en svakhet ved innsendelsen og modellen. I modellen gjør forskjellen mellom behandlingsarmene seg i hovedsak gjeldene i at andel pasienter med moderat hørselstap er vesentlig større i komparatorarmen sammenlignet med intervensjonsarmen, mens det er tilnærmet lik andel i hver behandlingsarm med mildt hørselstap. Potensialet for adapsjon er derfor størst i komparatorarmen og vil kunne føre til en mindre nyttegevinst i analysen. DMP ser imidlertid at det er en rekke faktorer som kan påvirke potensialet for adapsjon til hørselstapet over tid, og at disse trekker i ulike retninger. Fordi potensialet for adapsjon omfatter få pasienter, vurderer DMP at adapsjon over tid vil ha begrenset innvirkning på IKER. DMP har derfor valgt å ikke utforske dette videre.

Samlet er DMPs vurdering at det er stor usikkerhet knyttet til om nyttevektene fra Barton et al. er representative for helsetilstandene i analysen fordi nyttevektene er hentet fra en ekstern studie i barn med hørselstap der årsak til hørselstapet ikke er kjent, livskvalitetsvurderingene er basert på foreldrenes vurderinger, og verdiene for nyttevektene er basert på en modifisert versjon av HUI3. Etter DMPs vurdering er nyttevektene fra studien til Barton et al. for helsetilstandene moderat, markert og alvorlig hørselstap som er lagt til grunn i modellen noe lavere enn det som er rapportert i andre studier. Nyttevektene fra studien til Gumbie et al. som er lagt til grunn i scenarioanalysen er ikke samlet inn i studien, men basert på ulike kilder uten nærmere begrunnelse for kildevalget og er gjennomgående noe høyere enn nyttevektene fra Barton et al. De fremstår derfor som urimelige og mindre troverdige, men som eneste alternativ kilde vil de likevel benyttes for i en viss grad belyse usikkerheten knyttet til nyttevektene fra Barton et al. Vurderingene gjort i denne saken kan ikke uten videre overføres til andre metodevurderinger.

Nyttetap på grunn av kreft
DMPs vurdering er at det er hensiktsmessig å inkludere nyttetapsverdier for kreft de 10 første årene i analysen da nyttevektene for helsetilstandene ikke er spesifikke for kreftpasienter. DMP legger dermed det samme til grunn som Norgine i sin hovedanalyse.

DMPs konklusjon om livskvalitet
DMP legger til grunn det samme som Norgine i egen hovedanalyse. Estimatene for nyttevektene for pasientene er usikre, og har stor betydning for IKER. Bruk av alternative eksterne nyttevekter belyses i scenarioanalyse. Det er en svakhet ved den helseøkonomiske modellen at det ikke er mulig å benytte tidsavhengige nyttevekter for hver helsetilstand for å reflektere potensialet for tilpasning til hørselstapet over tid.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisen for natriumtiosulfat i Norgine sin innsendte grunnanalyse er endret til apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabell 16 oppsummerer forutsetningene Norgine har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av natriumtiosulfat.

Norgine har beregnet antallet hetteglass som kreves per dose, inkludert svinn, på individnivå basert på individuelle data fra pasientene med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien, før det så kombineres til et gjennomsnitt for alle pasienter i studien (tilsvarende [redacted] hetteglass). Antall hetteglass per dose multipliseres videre med gjennomsnittlig totalt antall infusjoner observert i samme populasjon ([redacted]), som gir en gjennomsnittlig sykluskostnad (årlig kostnad) på 1 565 350 NOK. Legemiddelkostnaden for natriumtiosulfat inntreffer kun i første syklus.

Tabell 16. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dose	Gjennomsnittlig totalt antall infusjoner per pasient	Kostnad pr. pakning (NOK)	Gjennomsnittlig total kostnad for behandling i et livstidsperspektiv (NOK)
Natriumtiosulfat	Hetteglass 8 g Infusjonsvæske, oppløsning	Basert på pasientdata fra subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien, som tilsvarer [redacted] hetteglass (inkludert svinn)	[redacted]	122 147	1 565 350

Ettersom kostnadene for cisplatin antas å være like i begge behandlingsarmene er disse ikke inkludert i modellen.

DMPs vurdering

Beregningen av legemiddelkostnadene for natriumtiosulfat er basert på individuelle pasientdata og gir derfor ikke et helt tall for antall hetteglass per infusjon ([redacted]). Tilnærmingen virker som rimelig, og svinn er tatt hensyn til. Imidlertid er gjennomsnittsdosen som legges til grunn i modellen noe lavere enn den som forventes i norsk klinisk praksis, som diskutert i Kapittel 3.4.3. DMP presenterer derfor et scenario i Kapittel 4.1.3 hvor det legges til grunn [redacted] hetteglass per pasient i gjennomsnitt. Det vurderes videre som rimelig at Norgine ikke inkluderer kostnadene for cisplatin i beregningen av legemiddelkostnader, da denne kostnaden antas å være lik i begge behandlingsarmer. Pasienter vil kun behandles med natriumtiosulfat mens de behandles med cisplatin.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn den samme som Norgine i sin hovedanalyse. Pakningspris for natriumtiosulfat er oppdatert til godkjent maksimalpris (AUP) uten mva.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

I sin grunnanalyse har Norgine inkludert kostnader knyttet til administrering av antiemetiske legemidler i forkant av behandling med natriumtiosulfat. Basert på innspill fra norske kliniske eksperter estimerer Norgine at det trenges en dose av hvert legemiddel i Tabell 17. Tabellen oppsummerer forutsetningene Norgine har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnadene for disse legemidlene. DMP har oppdatert pakningspriser til korrekt nivå, dvs. godkjent maksimalpris (AUP) uten mva., da kostnadene innsendt av Norgine inkluderte mva.

I beregninger benyttes gjennomsnittlig pasientvekt til subpopulasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien og gjennomsnittlig totalt antall infusjoner for behandling med natriumsulfat. Dette resulterer i en sykluskostnad (årlig kostnad) i Norgine sin grunnanalyse på ca. 14 095 NOK. Legemiddelkostnaden for antiemetika inntreffer kun i første syklus.

Tabell 17. Kostnader knyttet til administrering av antiemetiske legemidler i forkant av behandling med natriumtiosulfat (kilde: innsendt dokumentasjon)

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg/kg)	Kostnad pr. pakning (maksimal AUP uten mva., NOK)
Ondansetron	Hetteglass 8 mg x 10 Injeksjonsvæske, oppløsning	0,15	623,84
Palonosetron	Hetteglass 0,25 mg Injeksjonsvæske, oppløsning	0,02	575,28
Fosaprepitant	Hetteglass 150 mg Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	3,00	594,32

DMPs vurdering

Inklusjon av legemiddelkostnader knyttet til administrering av antiemetiske legemidler i forkant av behandling med natriumtiosulfat er i henhold til anbefalinger i preparatomtalen til natriumtiosulfat. Legemidler og doseringer benyttet er i samsvar med godkjente preparatomtalene og norsk klinisk praksis. I den helseøkonomiske modellen er kostnadene beregnet per milligram, og inkluderer dermed ikke svinn. Kostnadene beregnet for antiemetiske legemidler kan derfor være noe underestimerte, men ettersom kostnaden ikke har en stor effekt på analyseresultatet, beholder DMP samme modellering som Norgine.

DMP har endret leverandør og pakningsstørrelsen til palonosetron, i samsvar med avtalene til Sykehusinnkjøp, med kostnad per pakning på 5 175 kr (maksimal AUP uten mva.). Pakningen inneholder 10 hetteglass, og kostnaden per infusjon beregnes deretter. Med oppdaterte pakningspriser blir sykluskostnaden (årlig kostnad) for behandling med antiemetika 13 597 NOK.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger til grunn det samme som Norgine i egen hovedanalyse. DMP har oppdatert pakningspriser til korrekt nivå.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Norgine antar at administreringen av natriumtiosulfat utføres av en sykepleier i løpet av 30 minutter (hvorav 15 minutter er infusjonstid og 15 minutter går til forberedelser). Det benyttes 2023-sats for sykepleier fra DMPs enhetskostnadsdatabase, inflasjonsjustert til 2024-kroner, som tilsvarer 661 NOK/ time. Kostnaden multipliseres videre med gjennomsnittlig totalt antall infusjoner av natriumtiosulfat. Det beregnes en engangskostnad for administrering av natriumtiosulfat som inntreffer i første modellsyklus, og som tilsvarer [redacted] NOK.

DMPs vurdering

Administrering av natriumtiosulfat vil foregå på sykehus under overvåkning av kvalifisert lege. Natriumtiosulfat administreres som en infusjon over 15 minutter, 6 timer etter avsluttet cisplatin-administrasjon. Behandlingen gjelder pasienter som allerede er innlagt på sykehus og får annen behandling. Ytterligere kostnader knyttet til administrering av, og eventuelt monitorering av behandlingen med natriumtiosulfat antas å ikke være av vesentlig betydning sammenlignet med øvrige kostnader i analysen. Administrasjonskostnaden som beregnet av Norgine anses som rimelig i dette tilfellet.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader
DMP legger til grunn det samme som Norgine i egen hovedanalyse.

3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen

Norgine har inkludert kostnader forbundet med helsestadier i modellen som følger:

- kostnader knyttet til hørselstesting
- kostnader knyttet til tilpasninger ved hørselstap
- kostnader knyttet til tale- og språkterapi
- kostnader knyttet til depresjon og angst
- kostnader knyttet til tidsbruk og transport

Kostnadene presenteres i detalj i kapitlene under.

3.7.4.1 Kostnader knyttet til hørselstesting

Den årlige frekvensen av hørselstesting for aldersgruppen 6 – 17 år er hentet fra Dionne et al. (30). Frekvensene for de øvrige aldersgruppene er antatt å være som vist i Tabell 18. Alle frekvensene benyttet er ifølge Norgine verifisert av audiografer.

Tabell 18. Årlig frekvens av hørselstesting per person, fordelt på helsestadier og alder (kilde: innsendt dokumentasjon).

Helsetilstand	Årlig frekvens av hørselstesting per aldersgruppe		
	0-5 år	6-17 år	≥ 18 år
Mildt hørselstap	2,00	1,00	0,25
Moderat hørselstap			
Markert hørselstap	3,00		
Alvorlig hørselstap			

Det legges til grunn en enhetskostnad på 1 359 NOK per time (Innsatsstyrt finansiering (ISF) 2024, DRG 803U Hørselsundersøkelser og hørselsforbedrende tiltak, 0,026 x 52 248). Enhetskostnaden multipliseres med aldersfordelingen av pasienter fra 1 måned til < 18 år (vist i Tabell 9), og tilhørende frekvensen av hørselstesting for de aktuelle aldersgruppene. Den årlige kostnaden fordelt på helsestadium og alder er dermed som vist i Tabell 19.

Tabell 19: Årlig kostnad for hørselstesting, fordelt på helsestadium og alder. Gjennomsnitt vektet med aldersfordeling (kilde: innsendt dokumentasjon).

Helsetilstand	Årlig kostnad per helsetilstand, fordelt på alder (NOK)	
	1 måned til < 18 år	≥ 18 år
Mildt hørselstap	1 958	340
Moderat hørselstap		
Markert hørselstap	2 558	
Alvorlig hørselstap		

De totale kostnadene knyttet til hørseltesting i de to behandlingsarmene i Norgine sin grunnanalyse vises i Tabell 20.

Tabell 20. Totale kostnader knyttet til hørseltesting per behandlingsarm (kilde: innsendt modell).

	Intervensjon	Komparator
Totale kostnader (NOK)	4 957	9 936

DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene spilte inn at det vil være stor variasjon i hyppighet av hørselstester blant pediatriske pasienter som har fått påvist hørselstap. Hyppigheten av hørseltesting vil være avhengig av stabiliteten på hørselstapet, samt når det oppdages. Ifølge fagekspertene skjer oppfølging ved ØHN-avdeling hver 6. måned for flere av de pediatriske pasientene i starten av oppfølgingen, og i spesielle tilfeller kan det være enda hyppigere. Dersom hørselstapet forholder seg stabilt vil oppfølgingen oftest reduseres delvis eller helt, selv om barnet er under 18 år. Ytterligere oppfølging vil da kun være aktuelt dersom pasienten melder om nye endringer i hørsel. Dette gjelder spesielt for de mildere gradene av hørselstap.

Grunnet stor variasjon i norsk klinisk praksis, er det vanskelig å komme fram til en konkret gjennomsnittlig ressursbruk som kan brukes til å validere Norgine sine anslag. Det er mulig at frekvensen for hørselstesting er overestimert for noen pasienter og samtidig underestimert for andre. Usikkerheten knyttet til disse kostnadene kan ikke reduseres av DMP. Analysen er derimot påvirket i svært liten grad av disse kostnadene og DMP velger derfor å legge til grunn Norgines modellering.

DMP oppdaterer enhetsprisen slik at den baseres på ISF 2025, DRG 803U (0,025 x 54 412) (31).

3.7.4.2 Kostnader knyttet til tilpasninger ved hørselstap

I sin grunnanalyse har Norgine inkludert kostnader knyttet til høreapparat og cochleaimplantat. Kostnader knyttet til FM-systemer/teleslynge er ikke inkludert, da det enten er kommunene eller NAV som betaler for disse utgiftene. Andelen pasienter med behov for de ulike tilpasninger per helsetilstand er vist i Tabell 21.

Tabell 21. Fordeling av ulike typer tilpasning for hørselstap per helsetilstand (kilde: innsendt dokumentasjon).

Helsetilstand	Andel pasienter (%) per helsetilstand som trenger høreapparat	Kilde	Andel pasienter (%) per helsetilstand som trenger cochleaimplantat	Kilde
Mildt hørselstap	50	Verifisert av audiografer ihht Norgine	0	Antakelse
Moderat hørselstap	100	Andel beregnet som 100 % minus prosentandel som mottok cochleaimplantat i de respektive helsetilstandene	0	
Markert hørselstap	94		6	Chorozoglou et al. 2018 (32)
Alvorlig hørselstap	48		52	

Enhetskostnader knyttet til anskaffelse av, tilpasning og vedlikehold av høreapparat er vist i Tabell 22.

Tabell 22. Kostnader forbundet med anskaffelse, tilpasning og vedlikehold av høreapparat (kilde: innsendt dokumentasjon).

Ressurs	**Enhetskostnad (NOK)**	**Kilde**
Et par høreapparat (2 stk høreapparat antas for bilateralt hørselstap)	13 210	https://www.nav.no/horeapparat
Tilpasning av høreapparat	1 358	ISF 2024, DRG 803U Hørselsundersøkelser og hørselsforbedrende tiltak (0,026 x 52 248)
Vedlikehold av høreapparat	1 358	ISF 2024, DRG 803U Hørselsundersøkelser og hørselsforbedrende tiltak (0,026 x 52 248)

Summen av kostnadene i tabellen over utgjør en total kostnad på 15 927 NOK, som påløper i første modellsyklus/ år 1 for pasienter som trenger høreapparat. I modellen antas det at høreapparater byttes ut hvert fjerde år, basert på Dionne et al. (30). Det beregnes en gjennomsnittlig årlig kostnad for høreapparat fra og med år 2 og videre, som tilsvarer 3 982 NOK (kostnad for år 1 delt med byttefrekvens). Denne gjennomsnittlige kostnaden tillegges prosentandelen av pasienter som trenger høreapparat i hvert helsestadium i de påfølgende modellsyklusene.

Enhetskostnader knyttet til implantasjon, tilpasning og vedlikehold av cochleaimplantat er vist i Tabell 23.

Tabell 23. Kostnader forbundet med implantasjon, tilpasning og vedlikehold av cochleaimplantat (kilde: innsendt dokumentasjon).

Ressurs	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Initialt bilateralt cochleaimplantat (inkl. ekstern prosessor)	394 786	ISF 2024, DRG 2024 49B Cochleaimplantat (4,159 x 52 248) + ISF 2024, DRG 49A Større operasjoner på ØNH ekskl. cochleaimplantat (3,397 x 52 248 NOK). Antatt å inkludere initialt pre-implantant og initial tilpasning av bilateralt cochleaimplantat.
Vedlikehold og programmering per år	4 392	Southern regions pricelist, Sweden, 2025: "BSVBHIÖ Övr HS-pers," Besøk hos audioingeniør 4,247 (konverert til NOK: 0,967, 28-DEC-2024)
Erstatning av ekstern prosessor	83 649	ISF 2024, DRG 49C Utskifting eller oppgradering av taleprosessor for cochleaimplantat (1,601 x 52 248). Antatt å inkludere erstatning av intern elektrode* og re-implantasjon for å unngå dobbelttelling.

* Norgine viser til at det er sjeldent den interne elektroden i et cochleaimplantat blir ødelagte, men når dette skjer, kreves bytte med reimplantasjon. I modellen antas det at den interne elektroden har en garanti fra produsent på 10 år, slik at kostnader knyttet til bytte i garantiperioden kun er for reimplantasjonen.

Det forutsettes at pasientene mottar bilaterale cochleaimplantater i barndomsalder i år 1 av modellen. Basert på Bond et al. (33) antar Norgine at den eksterne prosessoren i et cochleaimplantat har en garanti fra produsenten på 3 år. Derfor inkluderes ikke kostnader knyttet til bytte eller reparasjon av prosessoren i modellen før år 4. Videre antas det, basert på en rapport fra NHS, at prosessoren i gjennomsnitt byttes ut hvert 5. å. Det beregnes derfor en gjennomsnittlig årlig kostnad for utskifting av den eksterne prosessoren som legges til prosentandelen av pasienter som trenger cochleaimplantat i hvert helsestadium i de videre modellsyklus.

De totale kostnadene knyttet til tilpasninger ved hørselstap i de to behandlingsarmene i Norgine sin grunnanalyse vises i Tabell 24 under.

Tabell 24. Totale kostnader knyttet til tilpasninger ved hørselstap per behandlingsarm (kilde: innsendt modell).

	Intervensjon	Komparator
Totale kostnader (NOK)	15 858	46 128

DMPs vurdering

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene anser DMP fordelingen av pasienter som mottar høreapparat eller cochleaimplantat som overførbar til norsk klinisk praksis. DMP er enig med Norgine i å ikke inkludere kostnader til FM-systemer/teleslynge i analysen, da disse kostnadene dekkes som regel av andre sektorer enn helsetjenesten. DMP godtar Norgine sine kostnader knyttet til høreapparat og cochleaimplantat, da de har totalt sett lite betydning for analysens resultat, og estimatene er derfor ikke vurdert inngående. ISF-enhetspris og DRG-vekten oppdateres til 2025-verdier i DMPs hovedanalyse.

3.7.4.3 Kostnader knyttet til tale- og språkterapi

Kostnader knyttet til tale- og språkterapi er også inkludert i Norgines grunnanalyse. Estimatene for antall timer per år i hver helsetilstand fordelt på alder er som vist i Tabell 25. Enhetskostnaden for én logopedtime er hentet fra den sørlige sykehusregionen i Sverige (southern regions pricelist, Sweden 2025: Y76O «Logopedbesök O» 7 990 SEK). Denne kostnaden er konvertert til norske kroner med en valutakurs på 0,967 NOK, som tilsvarer en kostnad per time på 8 266 NOK.

Tabell 25. Frekvensen av tale- og språkterapitimer per person per år, fordelt på helsestadier og alder (kilde: innsendt dokumentasjon).

Helsetilstand	Årlig antall tale- og språkterapitimer per aldersgruppe		Kilde
	1 måned til < 18 år	≥ 18 år	
Mildt hørselstap	0,00	0,00	Fra Dionne et al. (30) for pasienter under 18 år, og fra Smulders et al. (34) for pasienter over 18 år.
Moderat hørselstap	0,00	0,00	
Markert hørselstap	52,18	0,00	
Alvorlig hørselstap	52,18	0,90	

De totale kostnadene knyttet til tale- og språkterapi i de to behandlingsarmene i Norgine sin grunnanalyse vises i Tabell 26.

Tabell 26. Totale kostnader knyttet til tale- og språkterapi per behandlingsarm (kilde: innsendt modell).

	Intervensjon	Komparator
Totale kostnader (NOK)	35 218	185 139

DMPs vurdering

Folketrygden yter stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling hos logoped og audiopedagog til personer med tale-, språk- eller kommunikasjonsvansker som følge av hørseltap. Stønaden gis etter takstene i kapittel 2 i forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling hos logoped og audiopedagog (lovdata.no). Basert på disse koster en time omtrent 1 243 NOK. Dette er betydelig lavere enn den svenske kostnaden Norgine legger til grunn i sin grunnanalyse, og fører til en økning i IKER på nesten 100 000 NOK. De totale kostnadene knyttet til tale- og språkterapi i DMPs hovedanalyse er 5 296 NOK og 27 840 NOK i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen.

Norgine antar videre at pasienter under 18 år med markert og alvorlig hørseltap har behov for omtrent én time med tale- og språkterapi per uke. For voksne antas et betydelig mindre behov, og dette gjelder kun pasienter med alvorlig hørseltap. Estimatene er basert på litteraturen og, er vanskelige for de medisinske fagekspertene å validere grunnet stor variasjon i behov hos pasientene, samt at oppfølgingen gjøres hos andre spesialister. Estimatene benyttes i tillegg i beregningen av kostnader knyttet til pasientens tidsbruk og transport (se Kapittel 3.7.4.5), og totalt sett fører til en usikkerhet i analysen som ikke kan reduseres av DMP.

3.7.4.4 Kostnader knyttet til depresjon og angst

Norgine har inkludert kostnader knyttet til depresjon og angst for pasienter med hørseltap i sin grunnanalyse. Av pasientene med minimalt / ikke hørselstap antas at 14,89 % opplever depresjon. For de øvrige hørseltap-relaterte helsetilstandene antas det at 25,58 % av pasientene i hvert av disse opplever depresjon. Andelene er basert på en artikkel av Gurney et al. (10). Det antas videre at

pasientene har behov for ett psykologbesøk per år. Enhetskostnaden for et psykologbesøk er estimert til 2 857 NOK, basert på prisen for ett poliklinisk psykologbesøk i den sørlige sykehusregionen i Sverige (Southern regions pricelist, Sweden 2025: «Psykologbesök barnmedicin öppenvård» 2 763 SEK), konvertert med en valutakurs på 0,967 NOK. De totale kostnadene knyttet til depresjon og angst i de to behandlingsarmene i Norgines grunnanalyse er oppsummert i Tabell 27.

Tabell 27. Totale kostnader knyttet til depresjon og angst per behandlingsarm (kilde: innsendt modell).

	Intervensjon	Komparator
Totale kostnader (NOK)	9 725	11 299

DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene som DMP har vært i kontakt med, vurderer det som rimelig å anta at en betydelig andel av pasientene vil oppleve symptomer på depresjon og angst som en konsekvens av hørselstapet. Dette gjelder spesielt tenåringspasienter, som ofte opplever det som psykisk belastende å skille seg ut ved bruk av synlige hjelpemidler og behov for tilrettelegging. DMP støtter derfor Norgines valg om å inkludere kostnader relatert til depresjon og angst i analysen. DMP har ikke tilstrekkelig grunnlag til å validere det estimerte behovet for psykologbesøk per år i norsk klinisk praksis, og enhetskostnaden som er benyttet er ikke vurdert inngående. Dette medfører en viss grad av usikkerhet i analysen, men totalt sett har disse kostnadene, slik de er modellert av Norgine, liten betydning for analysens resultat.

3.7.4.5 Kostnader knyttet til tidsbruk og transport

Norgine har inkludert kostnader knyttet til tidsbruk og transport i forbindelse med hørseltesting og tale- og språkterapi. Relevante kostnader inkludert er som vist i Tabell 28 under.

Tabell 28. Kostnader knyttet til tidsbruk og transport i Norgines grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Kostnadstype	Enhetskostnad	Kilde
Tidsbruk knyttet til hørseltesting og tale- og språkterapi	336	Netto lønn per time. Enhetskostnader V1.5, inflasjonsjustert av Norgine til 2024-kroner
Transport	1 728	Pasientreise x 2. Enhetskostnader V1.5, inflasjonsjustert av Norgine til 2024-kroner

Det antas at hvert besøk varer én time, og at kostnaden for dette tilegnes omsorgspersoner inntil pasientene fyller 18 år. Den totale kostnaden for tidsbruk og transport per besøk er dermed estimert til 2 064 NOK. Denne kostnaden er kombinert med det årlige antallet besøk for hørselstesting (Tabell 18 i kapittel 3.7.4.1) og det årlige antallet tale- og språkterapitimer (Tabell 25 i kapittel 3.7.4.3), og vektet basert på aldersfordelingen i Tabell 9. De samlede kostnadene knyttet til tidsbruk og transport i de to behandlingsarmene i Norgines grunnanalyse er presentert i Tabell 29.

Tabell 29. Totale kostnader knyttet til tidsbruk og transport per behandlingsarm (kilde: innsendt modell).

	Intervensjon	Komparator
Totale kostnader (NOK)	16 320	61 307

DMPs vurdering

Norgine har ikke inkludert ekstra transportkostnader i forbindelse med behandling med natriumtiosulfat, da denne behandlingen vil administreres under samme sykehusbesøk som cisplatin-behandlingen. Kostnaden forventes å være lik i begge behandlingsarmer, noe som DMP er enig i. Kostnader for tidsbruk og transport i innsendte modellen er knyttet til helsetilstandene og påvirkes av både alder og det estimerte antallet besøk per år for hørseltesting og tale- og språkterapi. Grunnet stor variasjon i norsk klinisk praksis er anslagene for antall besøk noe usikre og kan ikke valideres i tilstrekkelig grad. I mangel på bedre estimater, legger DMP til grunn det samme som Norgine. I tillegg kommer usikkerheten rundt den endelige fordelingen av pasientene mellom de ulike helsetilstandene i modellen. Dette resulterer i en usikkerhet i analysen som DMP ikke kan redusere.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

DMP legger til grunn det samme som Norgine i sin hovedanalyse, men endrer følgende:

- Enhetskostnader, det det er aktuelt, oppdateres i henhold til ISF 2025, se Appendiks 2.
- Kostnaden for en time hos logoped og audiopedagog baseres på norske takster.

Det påpekes at det estimerte antallet besøk per år for hørseltesting og tale- og språkterapi er basert på tilgjengelig litteratur, innspill fra fageksperter som Norgine har konsultert og antagelser. Disse estimatene inngår i beregningen av tilhørende kostnader, inkludert kostnader knyttet til tidsbruk og transport. Grunnet stor variasjon i norsk klinisk praksis har det imidlertid ikke vært mulig å validere disse estimatene tilstrekkelig. Dette medfører en viss usikkerhet i analysen som ikke kan reduseres av DMP.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 30 under viser resultater fra Norgines grunnanalyse.

Tabell 30. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Cisplatin med natriumtiosulfat	Cisplatin uten natriumtiosulfat	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 647 925**	**313 810**	**1 334 116**
Totale QALYs Totale leveår	**15,6** **19,5**	**14,3** **19,5**	**1,3** **0**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**1 025 048** **N/A**		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Norgine sin analyse bortsett fra følgende:

Kostnader:

- Leverandør og pakningsstørrelsen til palonosetron endres i samsvar med avtalene til Sykehusinnkjøp
- Kostnaden for en time hos logoped og audiopedagog baseres på norske takster
- Enhetskostnadene er oppdatert til 2025-verdier for ISF-enhetskostnad og DRG-vekter

Tabell 31 under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Norgine sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under og oppnå samme resultat som i DMP sin hovedanalyse.

Tabell 31. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Norgine sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Norgine sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Norgine sin grunnanalyse				1 025 048
Endret leverandør og pakningsstørrelse for palonosetron	Aloxi hetteglass 0,25 mg Injeksjonsvæske, oppløsning	Palonosetron Fresenius Kabi hetteglass 0,25 mg x 10 Injeksjonsvæske, oppløsning	3.7.2	1 024 665 (- 383)
Oppdaterte enhetskostnader i henhold til ISF 2025			3.7.4.1, 3.7.4.2	1 025 217 (- 169)
Oppdatert kostnad - logopedbesøk	8 266 NOK	1 243 NOK	3.7.4.3	1 122 917 (+ 97 869)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 32 under viser resultater fra DMPs hovedanalyse.

Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Cisplatin med natriumtiosulfat	Cisplatin uten natriumtiosulfat	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 617 460**	**156 246**	**1 461 214**
Totale QALYs Totale leveår	**15,6** **19,1**	**14,3** **19,1**	**1,3** **0**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**1 122 702** **N/A**		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Andel pasienter i intervensjonsarmen med minimalt / ikke hørselstap
- Andel pasienter i komparatorarmen med minimalt / ikke hørselstap
- Dødssannsynlighet i år 1
- Nyttevekt for livskvalitet for helsetilstand «moderat hørselstap»
- Legemiddelkostnad for natriumtiosulfat

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om natriumtiosulfat skal innføres eller ikke. I Tabell 33 under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 33. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario-analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				**1 122 702**	25,8
1	Kilde for forekomst av hørselstap	Effektpopulasjon i COG ACCL0431-studien	Orgel et al.	1 228 001 (+ 105 299)	24,8 (- 1,0)
2	Kilde for alvorlighetsgrad av hørselstap	Orgel et al. kombinert med Knight et al.	SIOPEL-6	1 268 873 (+ 146 171)	25,8 (0)
3	Kilde til nyttevekter	Barton et al.	Gumbie et al.	1 380 362 (+ 257 660)	24,8 (- 1,0)
4	Gjennomsnittsdose per infusjon	[redacted] hetteglass per infusjon (inkl. svinn)	[redacted] hetteglass per infusjon (inkl. svinn)	1 206 543 (+ 83 841)	25,8 (0)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

Scenario 1: Kilde for forekomst av hørselstap

Dette scenarioet belyser hvilken betydning kilden for forekomst av hørselstap har på IKER. I DMPs hovedanalyse er forekomst av hørselstap i modellen basert på effektpopulasjonen i COG ACCL0431-studien der hørsel er vurdert etter ASHA kriteriene. De medisinske fagekspertene mener disse kriteriene ikke er spesielt godt egnet til å vurdere hørselstap indusert av cisplatinbehandling. I scenarioet benyttes resultatene på forekomst av hørselstap fra studien til Orgel et al som er en re-analyse av audiometridataene fra COG ACCL0431-studien basert på SIOP-kriteriene. De medisinske fagekspertene vurderte at resultatene på forekomst av hørselstap i denne studien er mer på linje med klinisk praksis enn resultatene i COG ACCL0431-studien. Når modellering av forekomst av hørselstap baseres på data fra studien til Orgel et al. øker IKER med 105 000 NOK. Dette indikerer at kilden til forekomst av hørselstap er en usikkerhet i modellen og at nytten kan være overestimert og IKER underestimert i modellen.

Scenario 2: Kilde for alvorlighetsgrad av hørselstap - fordeling av pasienter med hørselstap inn i kategoriene mildt, moderat, markert og alvorlig hørseltap

Dette scenarioet belyser hvilken betydning valg av kilde for fordeling av pasienter med hørselstap inn i kategoriene for mildt, moderat, markert og alvorlig hørselstap har for IKER. I DMPs hovedanalyse er andel pasienter med mildt og moderat til alvorlig hørselstap etter SIOP kriteriene fra studien til Orgel et al lagt til grunn, og pasientene med moderat til alvorlig hørselstap ytterligere fordelt inn i kategoriene moderat, markert og alvorlig hørselstap basert på en fordelingsnøkkel fra en ekstern studie av Knight et al. som benyttet Brock skalaen til vurdering av alvorlighetsgrad av hørselstap. I denne studien fikk ingen pasienter behandling med natriumtiosulfat og den samme fordelingsnøkkelen for alvorlighetsgradene av hørselstap fra Knightstudien ble derfor applisert på begge behandlingsarmene i studien til Orgel et al. I scenarioet fordeles pasienter i studien til Orgel et al med hørselstap (etter SIOP kriteriene) inn i kategoriene mild, moderat, markert og alvorlig hørselstap basert på fordelingen i SIOPEL-6 studien. Dette innebærer at fordelingen av pasientene i intervensjonsarmen i Orgelstudien reflekterer at pasientene har fått behandling med natriumtiosulfat. Det er imidlertid uvisst om SIOPEL-6 studien i større grad en COG ACCL0431 studien representere den sanne forebyggende effekten av natriumtiosulfat på moderat til alvorlig hørselstap. Dette fordi andel pasienter med moderat til alvorlig hørselstap i intervensjonsarmen i SIOPEL-6 studien var lavere sammenlignet med andelen pasienter med moderat til alvorlig intervensjonsarmen i COG ACCL0431 studien. Ettersom begge studiene er små studier som ikke har statistisk styrke til å undersøke forskjell mellom behandlingsarmene i fordeling av pasienter mellom alvorlighetsgrader av hørselstap, og det ikke finnes andre sikre kilder til den forebyggende effekten av natriumtiosulfat på alvorlighetsgrad av hørselstap er det usikkerhet rundt analyseresultatet knyttet til relativ effekt. Denne scenarioanalysen belyser usikkerheten rundt analyseresultatet ved å redusere kilden til effektdata fra 3 i hovedanalysen til 2 kilder i scenarioet.

Scenario 3. Kilde til nyttevekter – nyttevekter for helsetilstandene mildt, moderat, markert og alvorlig hørselstap

Estimatene for helserelatert livskvalitet er usikre fordi studiene som ligger til grunn for den kliniske dokumentasjonen ikke hadde HRQoL som utfallsmål. Norgines litteratursøk identifiserte svært få studier i barn med ikke-medfødt hørselstap som fokuserte på livskvalitet knyttet til grader av alvorlighet av hørselstap. Studien til Barton et al fra 2006 som ligger til grunn i DMPs hovedanalyse er basert på informasjon fra foreldre til barn med hørselstap basert på HUI3 måleverktøyet. I scenarioet er en studie av Gumbie et al. lagt til grunn. Studien henter nyttevektene fra eksterne kilder inkludert studien til Barton et al. Imidlertid er det gjort andre antagelser knyttet til nyttegevinst av høreapparater og cochleaimplantater som medfører at nyttevektene for helsetilstandene moderat, markert og alvorlig hørselstap er høyere i Gumbie et al. enn i Barton et al.

Scenario 4. Gjennomsnittsdose per infusjon

I hovedanalysen legges dosen fra den kliniske dokumentasjonen til grunn (10,2 mg^2) men godkjent anbefalt dose er vektbasert og normalisert til kroppsoverflate, dvs. >10 kg: 12,8 g/m2, 5-10 kg: 9,6 g/m2 og <5 kg: 6,4 g/m2. I klinisk praksis forventes det ifølge de medisinske fagekspertene at 2/3 av pasientene som er aktuelle for metoden har medulloblastom eller kimbanekreft, dvs. kreftformer som opptrer hyppigere hos eldre barn og ungdommer (samlet aldersgruppen 5-17 år) og som derfor forventes å ha en vekt som overstiger 10 kg, mens 1/3 av pasientene i klinisk praksis forventes å ha hepatoblastom som hyppigere inntreffer hos yngre barn og som kan ha en vekt under 10 kg. På tvers av alders- og vektgrupper vurderer DMP derfor at gjennomsnittsdosen i klinisk praksis i realiteten kan være høyere enn den som legges til grunn i hovedanalysen. Scenarioanalysen belyser kostnadene ved å benytte en beregnet gjennomsnittsdose inkludert svinn basert på antatte pasienter i klinisk praksis.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med cisplatin uten påfølgende behandling med natriumtiosulfat. Nærmere omtale finnes i Appendiks 5.

DMPs retningslinjer (35) og Beslutningsforum sak 048-2020 om veiledende kriterier for bruk av skjønn ved vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer som følger av hovedtilstand, angir at for tiltak som rettes mot plager som følger av hovedtilstanden og ikke har virkning på hovedtilstanden, er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene – og ikke av hovedtilstanden - som skal vurderes og beregnes. Natriumtiosulfat skal brukes til å forebygge hørseltap som er en følgeplage (bivirkning) hos noen kreftpasienter som behandles med cisplatin. Det er derfor i utgangspunktet alvorlighetsgraden av hørseltap isolert og ikke av hovedtilstanden kreft som skal beregnes.

Unntaksvis kan alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inklusive følgeplagene også vurderes og beregnes når tiltaket er rettet mot følgeplagene. Dette gjelder i de tilfeller der følgende kriterier i stor grad er oppfylt:

a) Det foreligger en sterk sammenheng mellom hovedtilstand og følgeplager.
b) Følgeplagen er en spesifikk og ikke en vanlig forekommende tilstand eller følgeplage.
c) Indikasjon for legemiddelet er knyttet til følgetilstander ved en bestemt hovedtilstand.
d) Virkemekanismen mot følgeplagen er spesifikk for pasienter med hovedtilstanden.

I metodevurderingsrapporten presenteres da både absolutt prognosetap for følgeplagene alene og absolutt prognosetap for hovedtilstanden inklusive følgeplagene, fulgt av en drøfting av unntakskriteriene. Dette er dog betinget av at det foreligger data som gjør det mulig å gjøre de nødvendige beregningene. I beslutningen kan Beslutningsforum skjønnsmessig vektlegge alvorlighetsgraden[5].

I denne metodevurderingen vurderer DMP at flere av kriteriene over er oppfylt. Hørselstapet ville ikke oppstått dersom pasientene ikke hadde hatt kreft i utgangspunktet, som behandles med cisplatin. Natriumtiosulfat er i tillegg kun indisert for cisplatin-indusert hørseltap, og virker spesifikt mot tilstanden bl.a. ved å redusere mengden fritt cisplatin som er tilgjengelig til å skade celler i sneglehuset. DMP vurderer derfor at det også er nødvendig å presentere alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inkludert følgeplagene. Beregning av alvorlighet ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap som følge av sykdom, inkludert følgeplagene, på ca. 26 QALY, som vist i Tabell 34. DMP vurderer at reell APT kan være noe lavere, særlig grunnet potensialet for adapsjon.

[5] https://www.nyemetoder.no/49e447/siteassets/documents/beslutninger/saksdokumenter-beslutningsforum-for-nye-metoder-22.06.2020.pdf

Tabell 34. DMPs beregning av absolutt prognosetap for hovedtilstanden, inkludert følgeplagene.

Alder	**A**	**9**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	62,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	37,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**25,8**

Dersom nyttetapet knyttet til hørseltap ikke tas med i beregninger, er beregnet APT 20,4 QALY. Det vil si at pasientene mister 5,4 QALY på grunn av cisplatin-indusert hørseltap av de 25,8 QALY som de mister totalt (kreft og cisplatin-indusert hørseltap).

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for natriumtiosulfat, basert på maksimal AUP uten mva., om lag 1,1 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Alternative plausible scenarier og deres innvirkning på IKER er presentert og diskutert i Kapittel 4.1.3.

Parametere som har stor innvirkning på IKER, er:

- Relativ effekt (kilde for forekomst av hørselstap og for alvorlighetsgrad av hørselstap)
- Kilde til nyttevekter
- Dosering av og legemiddelpris for natriumtiosulfat

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Pedmarqsi ved cisplatin-indusert ototoksisitet i Norge

Årlig forekommer det 200-220 nye tilfeller av kreft hos barn i Norge fordelt på en rekke ulike kreftdiagnoser. Antall pasienter per enkeltdiagnose er lavt; for de fleste diagnoser er det mellom to og ti tilfeller per år, og for enkelte diagnoser kan det gå flere år mellom hvert nye tilfelle. De største andelene nye tilfeller hvert år er i diagnosegruppene leukemi og lymfom, mens den årlige forekomsten av solide svulster i og utenfor sentralnervesystemet er lav. Fordi norske behandlingsprotokoller for cisplatin for noen krefttyper hos barn er basert på europeiske protokoller som avviker fra amerikansk protokoller antar de medisinske fagpersonene at metoden hovedsakelig er aktuell for barn med hepatoblastom, medulloblastom og kimcellekreft. Metoden er ikke godkjent for bruk til barn med metastatisk sykdom som utgjør omtrent 30 % av alle nye krefttilfeller hos barn. De medisinske fagekspertene antar derfor at årlig pasientgrunnlag for metoden er 12 pasienter. Behandlingsvarigheten går ikke ut over ett år.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 12 pasienter årlig vil få behandling med cisplatin etterfulgt av natriumtiosulfat dersom metoden innføres, se Tabell 35 under. Dette er et lavere anslag enn Norgine sitt anslag på [redacted] pasienter årlig.

Tabell 35. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Pedmarqsi, dersom Pedmarqsi blir innført	12	12	12	12	12

Dersom Pedmarqsi blir innført i henhold til godkjent indikasjon, vil det komme som tillegg til dagens standardbehandling med cisplatin. Det forventes ikke at metoden vil endre dagens behandling med cisplatin.

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

DMP har hentet utgifter per pasient per år fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte. De totale gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år for Pedmarqsi er som vist i tabellen under.

Tabell 36. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år for Pedmarqsi. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år (NOK)
Pedmarqsi	1 936 886

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for natriumtiosulfat i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 35, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 36.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 37.

Tabell 37. Forventet totale legemiddelutgifter for Pedmarqsi til behandling av cisplatin-indusert ototoksisitet – dersom Pedmarqsi blir innført (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	Forventet totale legemiddelutgifter for Pedmarqsi
Pedmarqsi blir innført*	23 242 634

* Pedmarqsi vil komme som tillegg til dagens standardbehandling med cisplatin, som forventes å forbli uendret.

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 23 millioner NOK per budsjettår, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Orgel E, Knight KR, Villaluna D, Krailo M, Esbenshade AJ, Sung L, et al. Reevaluation of sodium thiosulfate otoprotection using the consensus International Society of Paediatric Oncology Ototoxicity Scale: A report from the Children's Oncology Group study ACCL0431. Pediatr Blood Cancer. 2023:e30550.
2. European Medicines Agency. Assessment report, Pedmarqsi, International non-proprietary name: sodium thiosulfate, Procedure No. EMEA/H/C/005130/0000. 2023.
3. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. J Clin Oncol. 2012;30(19):2408-17.
4. Knight KR, Chen L, Freyer D, Aplenc R, Bancroft M, Bliss B, et al. Group-Wide, Prospective Study of Ototoxicity Assessment in Children Receiving Cisplatin Chemotherapy (ACCL05C1): A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2017;35(4):440-5.
5. Laurell G, Bagger-Sjoback D. Dose-dependent inner ear changes after i.v. administration of cisplatin. J Otolaryngol. 1991;20(3):158-67.
6. Rybak LP, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Prevention. Semin Hear. 2019;40(2):197-204.
7. McAlpine D, Johnstone BM. The ototoxic mechanism of cisplatin. Hear Res. 1990;47(3):191-203.
8. Brock P, Bellman S. Ototoxicity of cisplatinum. Br J Cancer. 1991;63(1):159-60.
9. Doolittle ND, Muldoon LL, Brummett RE, Tyson RM, Lacy C, Bubalo JS, et al. Delayed sodium thiosulfate as an otoprotectant against carboplatin-induced hearing loss in patients with malignant brain tumors. Clin Cancer Res. 2001;7(3):493-500.
10. Gurney JG, Bass JK. New International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Grading Scale for pediatric oncology: still room for improvement. J Clin Oncol. 2012;30(19):2303-6.
11. Helsedirektoratet. Hørsel hos små barn 0-3 år. 2017.
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram for kreft hos barn 2020 [
13. Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D, Sullivan MJ, et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. New England Journal of Medicine. 2018;378(25):2376-85.
14. Freyer DR, Chen L, Krailo MD, Knight K, Villaluna D, Bliss B, et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(1):63-74.
15. Orgel E, Knight KR, Villaluna D, Krailo M, Esbenshade AJ, Sung L, et al. Reevaluation of sodium thiosulfate otoprotection using the consensus International Society of Paediatric Oncology Ototoxicity Scale: A report from the Children's Oncology Group study ACCL0431. Pediatric Blood & Cancer. 2023:e30550.
16. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. J Clin Oncol. 2005;23(34):8588-96.
17. Barton GR, Stacey PC, Fortnum HM, Summerfield AQ. Hearing-impaired children in the United Kingdom, IV: cost-effectiveness of pediatric cochlear implantation. Ear Hear. 2006;27(5):575-88.
18. EMA. Preparatomtale EMA2024 [updated 25/07/2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/pedmarqsi-epar-product-information_no.pdf.
19. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R, et al. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. BMJ. 2016;354:i4351.
20. Yeh JM, Ward ZJ, Chaudhry A, Liu Q, Yasui Y, Armstrong GT, et al. Life Expectancy of Adult Survivors of Childhood Cancer Over 3 Decades. JAMA Oncol. 2020;6(3):350-7.
21. Gumbie M, Parkinson B, Dillon H, Bowman R, Song R, Cutler H. Cost-Effectiveness of Screening Preschool Children for Hearing Loss in Australia. Ear Hear. 2022;43(3):1067-78.
22. Verkleij ML, Heijnsdijk EAM, Busse AML, Carr G, Goedegebure A, Mackey AR, et al. Cost-Effectiveness of Neonatal Hearing Screening Programs: A Micro-Simulation Modeling Analysis. Ear Hear. 2021;42(4):909-16.

23. Pogany L, Barr RD, Shaw A, Speechley KN, Barrera M, Maunsell E. Health status in survivors of cancer in childhood and adolescence. Qual Life Res. 2006;15(1):143-57.
24. Gumbie M, Olin E, Parkinson B, Bowman R, Cutler H. The cost-effectiveness of Cochlear implants in Swedish adults. BMC Health Serv Res. 2021;21(1):319.
25. Grutters JP, Joore MA, van der Horst F, Verschuure H, Dreschler WA, Anteunis LJ. Choosing between measures: comparison of EQ-5D, HUI2 and HUI3 in persons with hearing complaints. Qual Life Res. 2007;16(8):1439-49.
26. Chen P, Hudson MM, Li M, Huang IC. Health utilities in pediatric cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis for clinical implementation. Qual Life Res. 2022;31(2):343-74.
27. Petrou S, McCann D, Law CM, Watkin PM, Worsfold S, Kennedy CR. Health status and health-related quality of life preference-based outcomes of children who are aged 7 to 9 years and have bilateral permanent childhood hearing impairment. Pediatrics. 2007;120(5):1044-52.
28. Smith-Olinde L, Grosse SD, Olinde F, Martin PF, Tilford JM. Health state preference scores for children with permanent childhood hearing loss: a comparative analysis of the QWB and HUI3. Qual Life Res. 2008;17(6):943-53.
29. Wolff A, Houmoller SS, Tsai LT, Hougaard DD, Gaihede M, Hammershoi D, et al. The effect of hearing aid treatment on health-related quality of life in older adults with hearing loss. Int J Audiol. 2024;63(7):500-9.
30. Dionne F, Mitton C, Rassekh R, Brooks B, Ross C, Hayden M, et al. Economic impact of a genetic test for cisplatin-induced ototoxicity. Pharmacogenomics J. 2012;12(3):205-13.
31. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2025 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf/ISF%20Regelverk%202025.pdf/_/attachment/inline/3675aa7e-f3aa-434d-b756-d4e863f168d8:0bb2675db8c2ec04086bef5025aab6172fca3798/ISF%20Regelverk%202025.pdf.
32. Chorozoglou M, Reading I, Eaton S, Hutchings N, Hall NJ. Health economics and quality of life in a feasibility RCT of paediatric acute appendicitis: a protocol study. BMJ Paediatr Open. 2018;2(1):e000347.
33. Bond M, Mealing S, Anderson R, Elston J, Weiner G, Taylor RS, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2009;13(44):1-330.
34. Smulders YE, van Zon A, Stegeman I, van Zanten GA, Rinia AB, Stokroos RJ, et al. Cost-Utility of Bilateral Versus Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Controlled Trial. Otol Neurotol. 2016;37(1):38-45.
35. Direktoratet for medisinske produkter. Submission Guideline 2023 [Available from: https://www.dmp.no/en/public-funding-and-pricing/health-technology-assessments/medicines/submission-of-documentation-for-single-technology-assessment-of-pharmaceuticals/guidelines-for-the-submission-of-documentation-for-single-technology-assessment-sta-of-pharmaceuticals.
36. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Appendiks 1 Pasientkarakteristika for populasjonen med lokalisert sykdom i COG ACCL0431-studien

Characteristic	Control (N=38)	PEDMARQSI (N=39)	Total (N=77)
Age, years			
<5, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
≥5, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (CI 95%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median (min, max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weight, kg			
Mean (CI 95%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median (min, max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Height			
Mean (CI 95%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median (min, max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Square body surface, m^2			
Mean (CI 95%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median (min, max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sex			
Male, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Female, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Race			
White, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Black, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Asian, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
American Indian or Alaska Native, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Native Hawaiian or other Pacific Islander, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Unknown, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ethnicity			
Non-Hispanic, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hispanic, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Unknown, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Diagnosis			
Germ cell tumour, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hepatoblastoma, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Medulloblastoma or CNS PNET, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Neuroblastoma, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osteosarcoma, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Other, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Appendiks 2 Inputdata i den helseøkonomiske modellen

Effektdata

I første delen av beslutningstreet inngår hørselsdata (ja/nei) fra effektpopulasjonen i COG ACCL0431-studien (andel pasienter med hørselstap målt basert på ASHA kriteriene, N=104).

Pasientene fordeles videre mellom helsetilstand «mildt hørseltap» og «moderat, markert og alvorlig hørselstap samlet» basert på fordeling av pasientene med SIOP Grad ≥ 1 og SIOP Grad ≥ 2 i studien til Orgel et al.

I den siste delen av beslutningstreet har Norgine benyttet en fordelingsnøkkel basert på studien til Knight et al. (16) for å videre fordele pasientene med SIOP Grad ≥ 2 hørselstap inn i kategoriene moderat, markert og alvorlig hørselstap i modellen.

En under illustrerer dataene og kildene som benyttes i innsendt modell for å fordele pasientene med hørseltap basert på graden av hørselstapet i de ytterste grenene i beslutningstreet. Andelen pasienter med hørseltap «Grade 1» i illustrasjonen tilsvarer andel pasienter med SIOP Grad 1 hørselstap i studien til Orgel et al. Andelene pasientene med hørseltap kategorisert som «Grades 2-4» tilsvarer andel pasienter med SIOP Grad ≥ 2 hørselstap i samme studie. Den videre fordelingen av pasientene i denne gruppen inn i nivåene for hørselstap etter Brock skalaen (Brock grade 2-4) er basert på de re-vektede fordelingsnøklene fra studien til Knight et al (vist i høyre kolonne i figuren under).

[redacted]

Knight et al. ble vurdert av Norgine som en passende kilde for fordelingsnøkler for de ulike gradene av hørselstap fordi pasientpopulasjonen i studien i stor grad var tilsvarende pasientpopulasjonen i COG ACCL0431-studien. Studien til Knight et al. hadde som delmål å utvikle fordelingsnøkler mellom de ulike skalaene/ målestandardene som benyttes i klinikken for å muliggjøre sammenligning av

hørselsdata basert på ulike skalaer på tvers av studier. Studien inkluderte [redacted] pasienter og fordelingen av de [redacted] pasientene med hørselstap Brock Grad 1-4 var som vist i den midtre kolonnen i tabellen under. Norgine antar at hørselstap definert som SIOP Grad 1 tilsvarer hørseltap Brock Grad 1. De re-vekter derfor fordelingen av de resterende [redacted] pasientene i studien til Knight et al. med hørselstap Brock Grad 2-4 for å oppnå en fordelingsnøkkel som er anvendelig på pasienter med hørselstap SIOP Grad ≥ 2 i studien til Orgel et al., se høyre kolonne i tabellen under.

Fordeling av pasienter med hørselstap Brock Grad 1-4 i Knight et al (16), og re-vekting av fordelingsnøkkelen for Grad 2-4.

Grad av hørselstap	**Fordeling av pasientene n (%) (Totalt [redacted]**	**Re-vektet fordeling av pasientene med hørseltap Brock Grad 2-4 (Totalt [redacted])**
Brock grade 1	[redacted]	[redacted]
Brock grade 2	[redacted]	[redacted]
Brock grade 3	[redacted]	[redacted]
Brock grade 4	[redacted]	[redacted]

Tabellen under oppsummerer fordelingen av pasienter i COG ACCL0431-studien i de ulike kategoriene for alvorlighet av hørselstap basert på reanalysen av studiedata av Orgel et al kombinert med de re-vektede fordelingsnøkkelen for hørselstap Brock Grad 2-4 foreslått i studien til Knight et al.

Fordeling av pasienter i kategorier for alvorlighet av hørselstap i COG ACCL0431-studien – basert på en reanalyse av data fra studien av Orgel at al 2023 (16) og kombinert med fordelingsnøkler fra Knight et al 2005 (16).

COG ACCL0431 re-analysert av Orget et al. 2023 og kombinert med Knight et al. 2005								
			Cisplatin [redacted]			Cisplatin + NTS [redacted]		
SIOP Grad ≥ 1, n (%)*	SIOP Grad 2+ n (%)**	Brock Grad 4 (%)***	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		Brock Grad 3 (%)***			[redacted]			[redacted]
		Brock Grad 2 (%)***			[redacted]			[redacted]
	SIOP Grad 1 n (%)			[redacted]			[redacted]	
SIOP Grad 0, n (%)*			[redacted]			[redacted]		

*Prosent av pasienter i hver behandlingsarm, ** Prosent av de med hørselstap SIOP Grad ≥ 1*** Prosent av de med SIOP Grad ≥ 2 hørselstap

Mortalitetsdata

Mortalitetsdata fra COG ACCL0431-studien brukt fra og med år 1 til og med år 5 i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).

År	Dødssannsynlighet
1	[redacted]
2	[redacted]
3	[redacted]
4	[redacted]
5	[redacted]

Aldersavhengig, kreftrelatert SMR brukt for pasientpopulasjonen fra og med år 6 i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Aldersavhengig standardisert mortalitetsratio (SMR)		
Alder	**Cut-off (år)**	**SMR**
5-19	5	[redacted]
20-29	20	[redacted]
30-39	30	[redacted]
40-49	40	[redacted]
50-59	50	[redacted]
60+	60	[redacted]

Kostnader

DRG-verdi for 2025: 54 412

Innsendte enhetskostnader med kilder. Oppdatert til 2025-verdi og rundet til nærmeste hele krone av DMP (kilde: innsendt dokumentasjon, ISF 2025).

Kostnadspost	Kostnad per behandling (NOK)	DRG-kode (vekt)
Cochleaimplantat	206 494	49B Cochleaimplantat (3,795)
Implantasjon av cochleaimplantat	156 054	49A Større operasjoner på ØNH ekskl. cochleaimplantat (2,868)
Erstatning av ekstern prosessor	84 393	49C Utskifting eller oppgradering av taleprosessor for cochleaimplantat (1,551)
Tilpasning/vedlikehold av høreapparat	1 360	803U Hørselsundersøkelser og hørselsforbedrende tiltak (0,025)

Appendiks 3 SIOPEL-6 studien

En oversikt over design, populasjon, antall pasienter, intervensjon, komparator og endepunkter i SIOPEL-6-studien er presentert i Tabell 1. Demografiske og sykdomsspesifikke pasientkarakteristika for ITT populasjonen i SIOPEL-6-studien ved baseline per behandlingsarm og totalt er presentert i Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon i SIOPEL-6-studien er presentert i tabellen under.

Karakteristikker ved intervensjon i SIOPEL-6-studien (kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR (2) og godkjent preparatomtale

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	Den anbefalte dosen er vektbasert og normalisert til kroppsoverflate: • ≥10 kg: 12,8 g/m^2 • 5-10 kg: 9,6 g/m^2 • ≤5 kg: 6,4 g/m^2	Ikke aktuelt	Det antas at NTS vil doseres i henhold til preparatomtalen. Den anbefalte dosen er vektbasert og normalisert til kroppsoverflate: • ≥10 kg: 12,8 g/m^2 • 5-10 kg: 9,6 g/m^2 ≤5 kg: 6,4 g/m^2
Administrasjonsform	NTS administrert som infusjon over 15 minutter, 6 timer etter hver avsluttet cisplatin-administrasjon der varigheten av cisplatin-infusjonen var maksimalt 6 timer.	Ikke aktuelt	I henhold til godkjent preparatomtale, dvs. som infusjon over 15 minutter, 6 timer etter avsluttet cisplatin-administrasjon, når cisplatin-infusjonen varer i maksimalt 6 timer.
Behandlingsvarighet	Gjennomsnittlig antall doser av NTS i studien var [redacted]	Ikke aktuelt	I henhold til godkjent preparatomtale, dvs. varigheten av behandlingen med natriumtiosulfat skal sammenfalle med varigheten av cisplatinbehandlingen.
Relativ doseintensitet (%)	Ikke tilgjengelig fra studiene	Ikke aktuelt	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Antiemetika administrert 30 min. før hver NTS-infusjon for å redusere forekomsten av kvalme og oppkast. Relevante data er ikke rapportert.	Ikke aktuelt	I henhold til preparatomtalen som anbefaler forbehandling med antiemetika før hver dose med NTS for å redusere forekomsten av kvalme og oppkast. klinisk praksis.
Påfølgende behandling	Ingen	Ingen	Ingen

Komparator i SIOPEL-6-studien: I SIOPEL-6 studien ble pasientene i komparatorarmen behandlet med Cisplatin uten etterfølgende NTS dosert som vist i tabellen under og administrert som en kontinuerlig intravenøs infusjon over 6 timer, fordelt på fire preoperative og to postoperative behandlingssykluser i 14 dagers intervaller.

Kroppsvekt	Dose
> 10 kg	80 mg/m^2
≥ 5 og ≤ 10 kg	2,7 mg/m^2
< 5 kg	1,8 mg/m^2

Resultater fra SIOPEL-6 studien:
Andel pasienter med hørselstap i SIOPEL-6 studien (ITT populasjonen) er presentert i tabellen under

Hørseltap	**SIOPEL-6 (ITT populasjonen)***	
	CIS (n=52)	**CIS + NTS (n=57)**
Ja, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Nei, n (%)	17 (32,7)	37 (64.9)
	Relativ risiko (95% KI): 0,519*** (0,356, 0,755), p < 0,001	

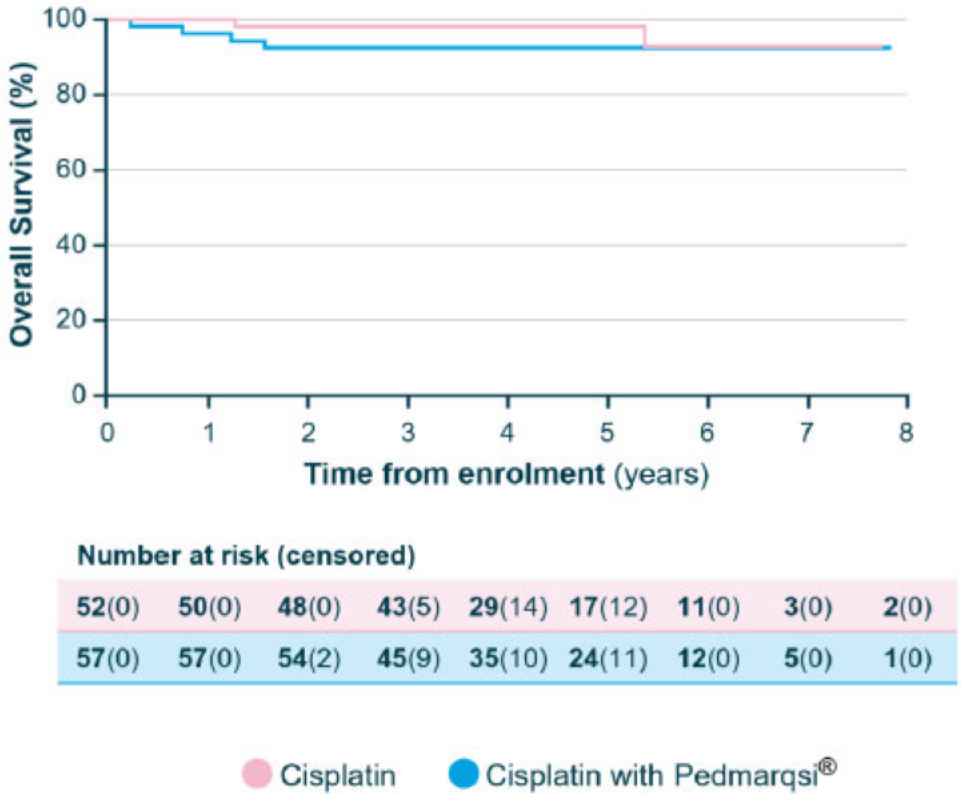
Fordeling av pasienter etter alvorlighet av hørselstap i SIOPEL-6 studien (modifisert ITT populasjon) er presentert i tabellen under.

Brock grad av alvorlighet av hørseltap	**Antall og andel pasienter n (%) per behandlingsarm**	
	CIS [redacted]	**CIS + NTS** [redacted]
Grad 0, n (%)	[redacted]	[redacted]
Grad 1	[redacted]	[redacted]
Grad 2	[redacted]	[redacted]
Grad 3	[redacted]	[redacted]
Grad 4	[redacted]	[redacted]
Andel pasienter med hørselstap (Grad 1-4)	[redacted]	[redacted]
Andel pasienter med mildt hørselstap(Grad 1) av pasienter med hørselstap (Grad 1-4))	[redacted]	[redacted]
Andel (%) pasienter med moderat til alvorlig hørselstap (Grad 2-4) blant pasienter med hørselstap (Grad 1-4)	[redacted]	[redacted]

Totaloverlevelse i SIOPEL-6-studien:
Det var flere pasienter som døde i komparatorarmen sammenlignet med armen (7,7 % mot 3,5 %) i SIOPEL-6-studien.Med en median oppfølgingstid på 4,27 år viste analysen av totaloverlevelse i ITT-populasjonen ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom de to randomiserte gruppene (HR=0,44 (95 % KI: 0,08, 2,41), P=0,332). Median overlevelse var ikke nådd i noen av gruppene, se tabellen nedenfor.

Totaloverlevelse i SIOPEL-6 studien – ITT populasjonen (5,33 år median oppfølgingstid).

	CIS (n=52)	**CIS + NTS (n=57)**
Antall pasienter som døde	4 (7,7)	2 (3,5)
Antall pasienter sensurert	48 (92,3)	55 (96,5)
Sammenligning (Cisplatin + NTS vs. cisplatin)		
Hasardratio (95% KI), Log-rank p-verdi	0,44 (0,08, 2,41)	



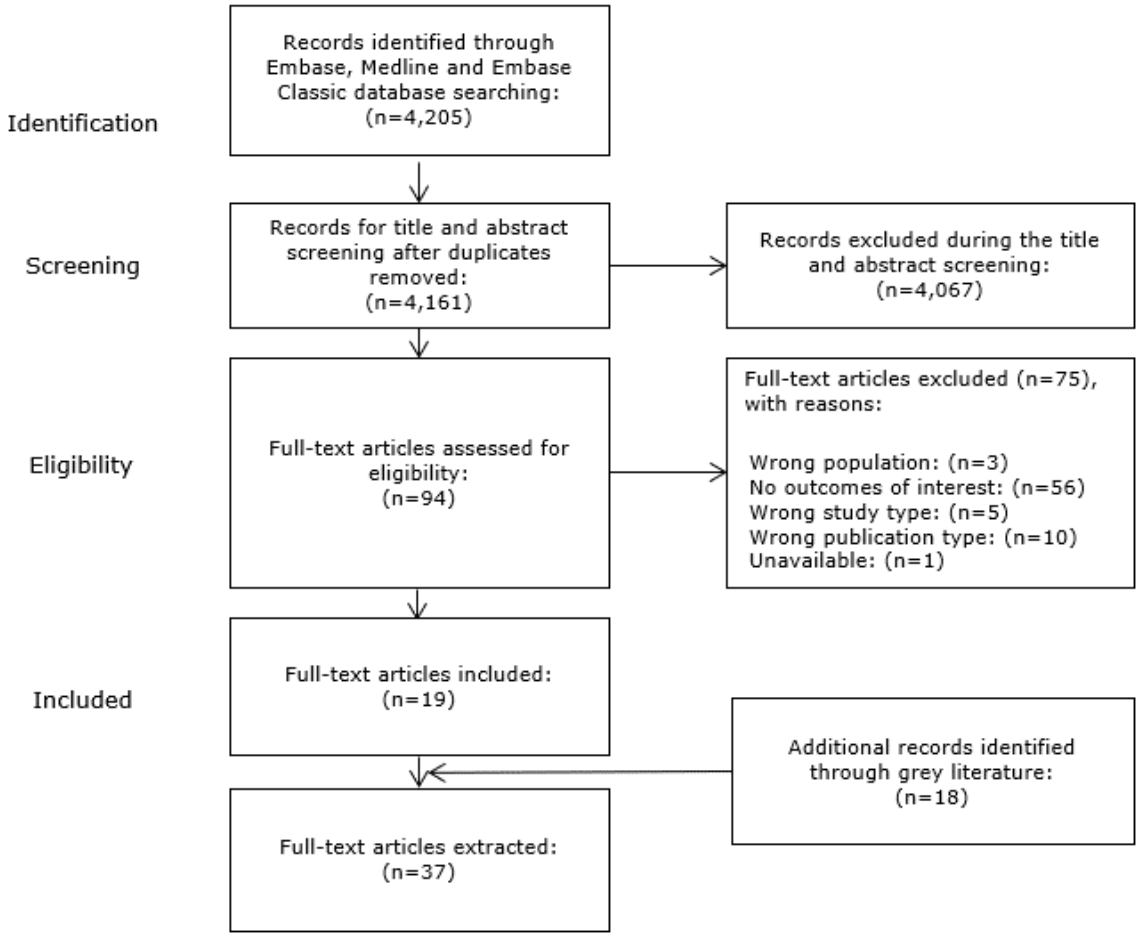
Appendiks 4 Dokumentasjon av livskvalitet

Innsendt dokumentasjon

Seleksjon av studier

Etter gjennomgangen av 4 161 referanser opp mot utvalgskriteriene for HRQoL SLR under tittels- og sammendragsgjennomgangen, ble 94 referanser vurdert for fulltekst-gjennomgang.

Etter gjennomgangen av fulltekstene ble 75 referanser ekskludert fordi de ikke oppfylte utvalgskriteriene: tre oppfylte ikke kriteriene for populasjon, 56 oppfylte ikke kriteriene for utfall, fem oppfylte ikke kriteriene for studietype, ti oppfylte ikke kriteriene for publikasjonsform, og én var ikke tilgjengelig på engelsk. Et søk i grålitteraturen ga ytterligere 18 QoL-studier som oppfylte inklusjonskriteriene. Totalt oppfylte 37 referanser utvalgskriteriene etter første og andre gjennomgang av HRQoL-studiene og ble inkludert (figuren under).



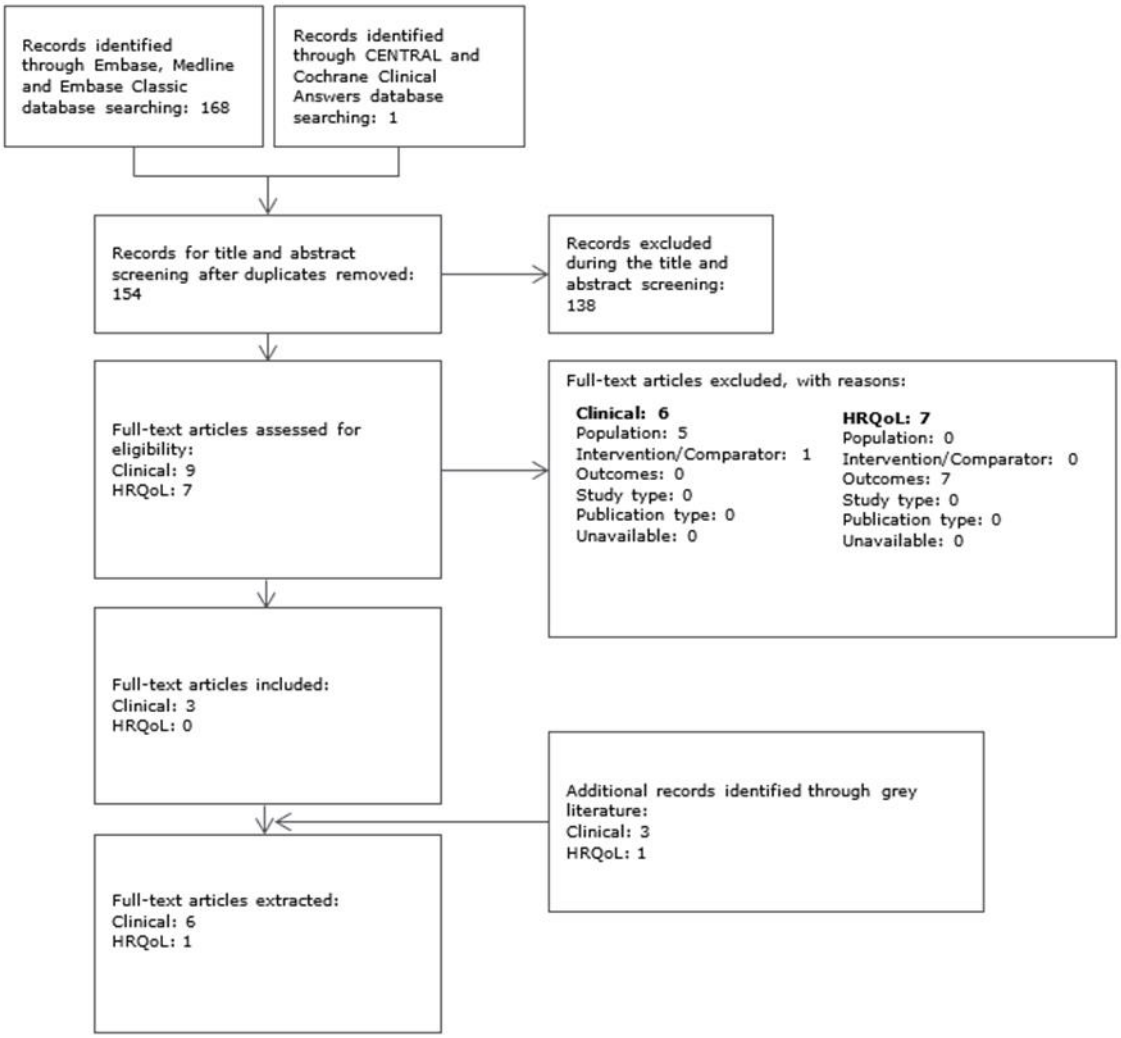
PRISMA flow chart – HRQoL evidence

Identifiserte studier i oppdatert SLR

Som nevnt ovenfor, ble en oppdatert SLR utført for å støtte denne innsendelsen, slik at søkeperioden var oppdatert. SLR-en ble oppdatert og gjennomført fra 14. oktober 2024 for å identifisere studier publisert siden 31. oktober 2023, resultatene er illustrert i figuren under.

Etter gjennomgangen av 124 referanser opp mot utvalgskriteriene for forskningsspørsmål 2 under tittels- og sammendragsgjennomgangen, ble syv referanser vurdert for fulltekstgjennomgang. Etter gjennomgangen av fulltekstene ble seks referanser ekskludert fordi de ikke oppfylte utvalgskriteriene: alle seks referansene oppfylte ikke kriteriene for utfall. Videre ga et søk i grålitteraturen én ekstra studie, en pågående NICE TA, som oppfylte inklusjonskriteriene etter første og andre gjennomgang av HRQoL-studiene og ble inkludert.

Totalt ble én HRQoL-referanse identifisert som en del av denne SLR-oppdateringen, som var en pågående NICE TA som evaluerte PEDMARQSI for forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos den pediatriske populasjonen (NICE 2024). Ingen resultater ble imidlertid rapportert.



PRISMA flytdiagram for det oppdaterte HRQoL-litteratursøket (14/10/2024)
Forkortelser: CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials

Komplett referanseliste for inkluderte og ekskluderte studier i initial SLR

Inkluderte studier

En oppsummering av inkluderte studier er presentert i tabellen under

HRQoL SLR – inkluderte studier (N=37)

Author	Treatment	Full citation
Palmer et al. 1999	Intervention: Multichannel cochlear implant Comparator: Non-implant recipients	Palmer et al. A prospective study of the cost-utility of the multichannel cochlear implant. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125(11):1221-1228.
McDool et al. 2021	NR	McDool et al. A Comparison of the SF-6Dv2 and SF-6D UK Utility Values in a Mixed Patient and Healthy Population. Pharmacoeconomics. 2021;39(8):929-940.
Mylanus et al. 2020	Intervention: Osia System	Mylanus et al. Multicentre Clinical Investigation of a New Active Osseo integrated Steady-State Implant System. Otol Neurotol. 2020;41(9):1249-1257.
Montes et al. 2017	Intervention: Cochlear Implant Comparator 1: Hearing Aids Comparator 2: No Treatment	Montes et al. Cochlear Implants Versus Hearing Aids in a Middle-Income Country: Costs, Productivity, and Quality of Life. Otol Neurotol. 2017;38(5):e26-e33
Krabbe et al. 2000	Intervention 1: Pre-cochlear Implant Intervention 2: Post-cochlear Implant Comparator: Control group	Krabbe et al. The effect of cochlear implant use in post lingually deaf adults. Int J Technol Assess Health Care. 2000;16(3):864-873.

Hirano et al. 2014	Intervention: Proton beam therapy with cochlear dose reduction Comparator: Conventional X-ray radiotherapy	Hirano et al. Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. J Radiat Res. 2014;55(2):320-327.
Landry et al. 2022	Intervention: Novel hearing therapeutics	Landry et al. Early Health Economic Modelling of Novel Therapeutics in Age-Related Hearing Loss. Front Neurosci. 2022;16:769983. Published 2022 Mar 4.
James et al. 2021	NR	James et al. The Listening Network and Cochlear Implant Benefits in Hearing-Impaired Adults. Front Aging Neurosci. 2021;13:589296. Published 2021 Feb 25.
Culter et al. 2022	Intervention: Unilateral cochlear implants Comparator 1: Hearing aid Comparator 2: No hearing aid	Cutler et al. The cost-effectiveness of unilateral cochlear implants in UK adults. Eur J Health Econ. 2022;23(5):763-779.
Huang et al. 2021	NR	Huang et al. Cost-effectiveness of implementing routine hearing screening using a tablet audiometer for paediatric cystic fibrosis patients receiving high-dose IV aminoglycosides. J Manag Care Spec Pharm. 2021;27(2):157-165.
Gumbie et al. 2021	Intervention: Unilateral cochlear implant Comparator: Hearing aid	Gumbie et al. The cost-effectiveness of Cochlear implants in Swedish adults. BMC Health Serv Res. 2021;21(1):319.
Kosaner Kliess et al. 2017	Intervention: Vibrant Soundbridge implant Comparator: No surgical intervention	Kosaner Kliess et al. Cost-Utility of Partially Implantable Active Middle Ear Implants for Sensorineural Hearing Loss: A Decision Analysis. Value Health. 2017;20(8):1092-1099.
Hol et al. 2004	Intervention: Bone-anchored hearing aid Comparator: No treatment	Hol et al. The bone-anchored hearing aid: quality-of-life assessment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(4):394-399.

Lytle et al. 2023	NR	Lytle et al. Cost-effectiveness analysis of PCV20 to prevent pneumococcal disease in the Canadian paediatric population. Hum Vaccin Immunother. 2023;19(2):2257426.
Sevilla et al. 2022	NR	Sevilla et al. Cost-utility and cost-benefit analysis of paediatric PCV programs in Egypt. Hum Vaccin Immunother. 2022;18(6):2114252.
Veenstra et al. 2007	NR	Veenstra et al. Pharmacogenomic testing to prevent aminoglycoside-induced hearing loss in cystic fibrosis patients: potential impact on clinical, patient, and economic outcomes. Genet Med. 2007;9(10):695-704.
Gumbie et al. 2022	NR	Gumbie et al. Cost-Effectiveness of Screening Preschool Children for Hearing Loss in Australia. Ear Hear. 2022;43(3):1067-1078.
Verkleij et al. 2021	NR	Verkleij et al. Cost-Effectiveness of Neonatal Hearing Screening Programs: A Micro-Simulation Modeling Analysis. Ear Hear. 2021;42(4):909-916.
Lee et al. 2006	Intervention: Cochlear implant	Lee et al. Cost-utility analysis of cochlear implants in Korea using different measures of utility. Acta Otolaryngol. 2006;126(8):817-823.
Summerfield et al. 2018	Intervention: Cochlear implant	Summerfield et al. Sensitivity of EQ-5D-3L, HUI2, HUI3, and SF-6D to changes in speech reception and tinnitus associated with cochlear implantation. Qual Life Res. 2019;28(5):1145-1154.
Barton et al. 2004	Intervention: No hearing aid provision Comparator: Analogue or digital signal-processing hearing aid (or aids)	Barton et al. Comparing utility scores before and after hearing-aid provision : results according to the EQ-5D, HUI3 and SF-6D. Appl Health Econ Health Policy. 2004;3(2):103-105.
Hallin et al. 2023	Intervention: Cochlear implant	Hallin et al. Do Patients Aged 85 Years and above Benefit from Their Cochlear Implants?. Audiol Res. 2023;13(1):96-106. Published 2023 Jan 19.

Baek et al. 2016	NR	Baek et al. Health-Related Quality of Life in Korean Adults with Hearing Impairment: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2012. PLoS One. 2016;11(10):e0163999. Published 2016 Oct 6.
Maes et al. 2011	NR	Maes et al. Assessment of health state in patients with tinnitus: a comparison of the EQ-5D and HUI mark III. Ear Hear. 2011;32(4):428-435.
Mitchell et al. 2017	NR	Mitchell et al. Are Quality-Adjusted Life Years a Good Proxy Measure of Individual Capabilities?. Pharmacoeconomics. 2017;35(6):637-646. [published correction appears in Pharmacoeconomics. 2019 Jul;37(7):969].
Kwon et al. 2015	NR	Kwon et al. Sensory Impairment and Health-Related Quality of Life. Iran J Public Health. 2015;44(6):772-782.
Ramakers et al. 2016	Intervention: Simultaneous bilateral cochlear implantation Comparator: Unilateral cochlear implantation	Ramakers et al. Agreement between health utility instruments in cochlear implantation. Clin Otolaryngol. 2016;41(6):737-743.
Barton et al. 2005	NR	Barton et al. A comparison of the quality of life of hearing-impaired people as estimated by three different utility measures. Int J Audiol. 2005;44(3):157-163.
Joore et al. 2003	Intervention: Hearing aid	Joore et al. The cost-effectiveness of hearing-aid fitting in the Netherlands. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(3):297-304. doi:10.1001/archotol.129.3.297
Grutters et al. 2007	Intervention: Direct hearing aid provision Comparator: Provision by referral	Grutters et al. Choosing between measures: comparison of EQ-5D, HUI2 and HUI3 in persons with hearing complaints. Qual Life Res. 2007;16(8):1439-1449.
Watson et al. 2021	Intervention: Active communication education + hearing aid provision (ACE)	Watson et al. Randomised controlled feasibility trial of an active communication education programme plus hearing aid provision versus hearing aid provision alone (ACE To HEAR). BMJ Open. 2021;11(4):e043364. Published 2021 Apr 7.

	Comparator: Hearing aid provision alone (TAU)	
Simpson et al. 2015	NR	Simpson et al. Health-related quality of life in older adults: Effects of hearing loss and common chronic conditions. Healthy Aging Res. 2015;4:4.
Kuthubutheen et al. 2014	Intervention: Bilateral cochlear implantation	Kuthubutheen et al. The effect of different utility measures on the cost-effectiveness of bilateral cochlear implantation. Laryngoscope. 2015;125(2):442-447.
Smulders et al. 2016	Intervention: Bilateral cochlear implantation Comparator: Unilateral cochlear implantation	Smulders et al. Cost-Utility of Bilateral Versus Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Controlled Trial. Otol Neurotol. 2016;37(1):38-45.
Oostenbrink et al. 2002	NR	Oostenbrink et al. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. J Clin Epidemiol. 2002;55(8):791-799. doi:10.1016/s0895-4356(02)00448-1
Joore et al. 2002	Intervention: Hearing aid	Joore et al. Development of a questionnaire to measure hearing-related health state preferences framed in an overall health perspective. International journal of technology assessment in health care, 18(3), 528–539.
Mailhot Vega et al. 2013	Intervention: Photon therapy Comparator: Proton therapy	Mailhot Vega RB et al. Cost-effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of paediatric medulloblastoma. Cancer. 2013;119(24):4299-4307.

Ekskluderte studier

Totalt ble 75 studier ekskludert ved fulltekstgjennomgangen. På grunn av det store antallet er disse dokumentert i et Excel-ark som er inkludert i referansepakken for denne vurderingen.
Som beskrevet i Seksjon 3.2, ble forskningsspørsmål 2 i SLR-oppdateringen gjennomført 15. oktober 2024 og hadde som mål å identifisere HRQoL-data publisert fra 31. oktober 2024 som var knyttet til ervervet HL. Av totalt 7 referanser ved fulltekstgjennomgangen ble 6 HRQoL-referanser ekskludert, og én HRQoL-referanse ble identifisert som en del av denne SLR-oppdateringen. Denne referansen var en pågående NICE TA som evaluerte PEDMARQSI for forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos den pediatriske populasjonen (NICE 2024). Ingen resultater ble imidlertid rapportert. En oppsummering av denne uttrukne studien er presentert i tabellen under

Oppsummering av HRQoL-publikasjoner (n=1)

Study	Reference	Intervention	Study design	Endpoints	Subgroups
NICE GID-TA10611	NICE GID-TA1061112	Cisplatin and PEDMARQSI	N/A	Frequency and severity of hearing loss Audiological outcomes (e.g., sound perception, speech recognition and sound localisation) Language and communication outcomes (e.g. intelligibility, sentence comprehension) Psychsocial development/adjustment Adverse effects of treatment including imapct on response to cisplatin and survival HRQoL	People aged 1 month to less than 18 years of age with localised, non-metastatic, solid tumours having cisplatin chemotherapy

Forkortelser: GID: general identification, HRQoL: health-related quality of life, N/A: not applicable, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, TA: technology appraisal

Styrker og svakheter ved det systematiske litteratursøket (SLR)

SLR-metodikken fulgte etablerte beste praksis-protokoller og oppfylte kravene som er beskrevet i CRD-veiledningen, som anses som robust for metodevurderinger over hele Europa. Gjennomgangen inkluderte kliniske og HRQoL-studier, som dekket ikke bare den kliniske effektiviteten av PEDMARQSI i forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet, men også HRQoL-studier hos pasienter med ervervet HL.

Gjennomgangen identifiserte seks kliniske referanser som var relevante for PEDMARQSI og cisplatin med hensyn til cisplatin-indusert ototoksisitet hos den pediatriske populasjonen, og fanget opp et spekter av studietyper, inkludert RCT-er, enkeltarmstudier og observasjonsstudier.

Selv om én HRQoL-referanse ble inkludert i SLR-en, var det ingen tilgjengelige HRQoL-data, ettersom ingen resultater ble rapportert. HRQoL-SLR-en fokuserte spesifikt på ervervet HL på grunn av det store antallet studier som omfattet alle former for HL. Denne avgrensningen i omfang kan ha ekskludert relevante studier som brukte alternativ terminologi for ervervet HL.

I tillegg ble klinisk effektivitets- og sikkerhetsdata for PEDMARQSI og cisplatin sparsommelig rapportert, med kun tre av seks studier som rapporterte resultater, hvorav to kun var sammendrag.

Appendiks 5 Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med cisplatin uten påfølgende behandling med natriumtiosulfat. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er gjennomsnittsalder i COG ACCL0431-studien.
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[6]. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)7 . Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
5) $APT = QALYs_A - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[8] for den generelle befolkningen med normtallene til Stavem et al [9].

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (36), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[10] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[11] av rådata fra Stavem et al[12]. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i

[6] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.
[7] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
[8] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.
[9] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
[10] I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.
[11] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.
[12] Stavem- personlig kommunikasjon

helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[13]. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

[13] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.
Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.
Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,98	0,926	**36**	38,85	0,870	**72**	11,68	0,808
1	70,19	0,926	**37**	38,01	0,870	**73**	11,05	0,808
2	69,29	0,926	**38**	37,16	0,870	**74**	10,44	0,808
3	68,37	0,926	**39**	36,32	0,870	**75**	9,83	0,808
4	67,45	0,926	**40**	35,48	0,870	**76**	9,24	0,808
5	66,54	0,926	**41**	34,65	0,846	**77**	8,66	0,808
6	65,62	0,926	**42**	33,84	0,846	**78**	8,09	0,808
7	64,70	0,926	**43**	33,03	0,846	**79**	7,53	0,808
8	63,78	0,926	**44**	32,22	0,846	**80**	6,99	0,808
9	62,86	0,926	**45**	31,40	0,846	**81**	6,48	0,730
10	61,94	0,926	**46**	30,60	0,846	**82**	6,05	0,730
11	61,01	0,926	**47**	29,79	0,846	**83**	5,62	0,730
12	60,09	0,926	**48**	28,98	0,846	**84**	5,21	0,730
13	59,17	0,926	**49**	28,18	0,846	**85**	4,83	0,730
14	58,25	0,926	**50**	27,37	0,846	**86**	4,45	0,730
15	57,33	0,926	**51**	26,59	0,811	**87**	4,11	0,730
16	56,41	0,926	**52**	25,82	0,811	**88**	3,78	0,730
17	55,50	0,926	**53**	25,07	0,811	**89**	3,47	0,730
18	54,59	0,926	**54**	24,32	0,811	**90**	3,19	0,730
19	53,70	0,906	**55**	23,57	0,811	**91**	2,93	0,730
20	52,81	0,906	**56**	22,82	0,811	**92**	2,68	0,730
21	51,92	0,906	**57**	22,08	0,811	**93**	2,47	0,730
22	51,04	0,906	**58**	21,34	0,811	**94**	2,29	0,730
23	50,15	0,906	**59**	20,60	0,811	**95**	2,10	0,730
24	49,27	0,906	**60**	19,88	0,811	**96**	1,94	0,730
25	48,38	0,906	**61**	19,15	0,811	**97**	1,83	0,730
26	47,50	0,906	**62**	18,43	0,811	**98**	1,71	0,730
27	46,61	0,906	**63**	17,72	0,811	**99**	1,55	0,730

28	45,72	0,906	**64**	17,02	0,811	**100**	1,41	0,730
29	44,83	0,906	**65**	16,32	0,811	**101**	1,30	0,730
30	43,95	0,906	**66**	15,64	0,811	**102**	1,29	0,730
31	43,08	0,870	**67**	14,96	0,811	**103**	1,19	0,730
32	42,24	0,870	**68**	14,29	0,811	**104**	1,09	0,730
33	41,39	0,870	**69**	13,62	0,811	**105**	0,87	0,730
34	40,54	0,870	**70**	12,97	0,811	**106**	0,37	0,730
35	39,70	0,870	**71**	12,31	0,808			

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av natriumtiosulfat i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandling på lang sikt.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Kære Direktoratet for Medisinske Produkter,

Vi har d. 29 juli modtaget jeres metodevurdering af natriumthiosulfat (PEDMARQSI). Vi sætter stor pris på den tid i har brugt og jeres fine gennemgang af vores ansøgning. Vi har læst jeres vurderingsrapport med stor interesse og vi ønsker at komplimentere jer for jeres grundige og gennemarbejdet rapport.

I denne kontekst, ønsker vi at uddybe enkelte aspekter – specifikt nogle af de centrale usikkerheder ved ansøgningen i fremhævede. Vi vil dog pointere, at vi er taknemmelige for den store enighed der har været mellem vores og jeres base case. Det cementere det arbejde der er blevet lagt i det, med inputs fra flere nordiske eksperter og erfaringer fra andre lande. Men vi er opmærksomme på de usikkerheder der er i ansøgningen.

Tidsafhængig nytteværdier:
Norgine anerkender, at høretab kan have forskellige konsekvenser afhængigt af debutalderen. Dog er der begrænset offentliggjort evidens, som direkte understøtter denne antagelse. På baggrund af en omfattende systematisk (SLR) og målrettet litteraturgennemgang (TLR) har Norgine identificeret få relevante studier om nytteværdier for personer med erhvervet høretab.

Blandt de identificerede studier fremstår Barton et al. (2006)[1] som det mest robuste og relevante for den økonomiske model for PEDMARQSI. Studiet er en cost-effectiveness-analyse af cochlear-implantater hos børn med bilateralt høretab i Storbritannien og rapporterer nytteværdier baseret på graden af høretab. Norgine vurderer, at disse data er velegnede til at informere sundhedstilstandsnytteværdier i modellen, da de matcher den population, PEDMARQSI er indiceret til.

Nytteværdierne fra Barton et al.[1] blev også anvendt i Bond et al. (2009)[2], som dannede grundlag for NICE TA566 om cochlear-implantater. Bond et al.[2] inkluderede både børn og voksne, hvor nytteværdierne for voksne stammede fra UK Cochlear Implant Study Group (UKCISG). UKCISG vurderede HUI3-nytteværdier før og efter implantation hos voksne med svær eller profund døvhed. Dog manglede studiet den nødvendige detaljeringsgrad til at informere PEDMARQSI-modellen. Det bemærkes dog, at de gennemsnitlige nytteværdier før implantation hos voksne med erhvervet høretab (svarende til "Svær HL" i modellen) lå mellem 0,365 og 0,475 - lavere end værdierne rapporteret af Barton et al.

Derudover fremhæver studierne af Bass et al. (2016)[3] og Khan et al. (2020)[4], at erhvervet høretab kan medføre betydelige konsekvenser for både børn og voksne, herunder social isolation og nedsat sundhedsrelateret livskvalitet. Dette indikerer, at erhvervet høretab kan have en dybtgående indvirkning - også i voksenalderen.

Der findes ingen offentliggjort kvantitativ evidens, der viser, at voksne med erhvervet høretab i barndommen tilpasser sig bedre og oplever højere livskvalitet end børn med samme tilstand. Norgine vurderer derfor, at den anvendte antagelse i modellen er den mest retvisende i fraværet af bedre evidens.

Dosering af natriumthiosulfat (PEDMARQSI):
Norgine ønsker at adressere den usikkerhed, der er forbundet med doseringen. Antallet af anvendte hætteglas afhænger ikke alene af patientens alder, højde og vægt, men også af den anvendte cisplatin-protokol, som bestemmer antallet af administrationsdage.

I den økonomiske model er doseringsdata baseret på COG-studiet, specifikt den lokaliserede population. Da COG-studiet inkluderer flere tumor-typer, afspejler det også variationer i cisplatin-protokoller og patientprofiler. Hvis disse protokoller ikke inddrages i vurderingen, er der risiko for at fejlestimere både antallet af hætteglas og den samlede dosering. Norgine mener derfor, at DMPs hovedanalyse, der benytter [redacted] hætteglas, er det mest retvisende scenarie, da dette baseres på en varieret patientpopulation og derved forskellige cisplatin-protokoller. Tabel 1 og 2 præsentere henholdsvis patientfordelingen i de forskellige tumor-typer og den gennemsnitlige akkumuleret natriumthiosulfat dosis.

Tabel 1. Patientfordeling per tumor-type

	COG ACCL0431
Mean age (years)	[redacted]
Hepatoblastomas	
Medulloblastoma	
Osteosarcoma	
Germ cell tumour	

Tabel 2. Gennemsnitlige akkumuleret natriumthiosulfat dosis

	Mean STS cumulative dose (g/m2)
Hepatoblastoma	[redacted]
Medulloblastoma	
Osteosarcoma	
Germ cell tumours	

Alvorlighedsgraden og prognosetab:

Norgine er enig i DMP's vurdering af, at erhvervet høretab ikke bør adskilles fra patienternes hoveddiagnose. Vi ønsker dog at understrege, at høretab relateret til cisplatin-behandling ikke opstår spontant eller idiopatisk, men som en direkte bivirkning af den livsreddende behandling. Høretabet er således en konsekvens af den kliniske intervention og bør betragtes som en integreret del af den samlede sygdomsbyrde.

Som DMP selv fremhæver, vurderer Norgine, at mindst tre af de fire kriterier for en fælles betragtning er opfyldt. At adskille høretabet fra den bagvedliggende sygdom risikerer at undervurdere den samlede påvirkning på patientens livskvalitet og funktionsevne.

Tidligere præsenterede studier, herunder Bass et al.[3] og Khan et al.[4], dokumenterer, at erhvervet høretab har vedvarende konsekvenser for livskvaliteten - også ind i voksenlivet. Når høretabet opstår som følge af en cancerdiagnose og dens behandling, må det forventes, at den negative påvirkning på livskvaliteten forstærkes yderligere.

Norgine opfordrer derfor til, at DMP fastholder anvendelsen af deres base case (AS på 25,8), som inkluderer den samlede sygdomsbyrde og dermed afspejler den kliniske virkelighed for patienterne mere retvisende.

References:

1. Barton, G. R., Stacey, P. C., Fortnum, H. M. & Summerfield, A. Q. 2006. Hearing-impaired children in the United Kingdom, IV: cost-effectiveness of pediatric cochlear implantation. *Ear Hear,* 27, 575-88
2. Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R. S., Hoyle, M., Liu, Z., Price, A. & Stein, K. 2009. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. Health Technol Assess, 13, 1-330.
3. Bass, J. K., Knight, K. R., Yock, T. I., Chang, K. W., Cipkala, D. & Grewal, S. S. 2016. Evaluation and Management of Hearing Loss in Survivors of Childhood and Adolescent Cancers: A Report From the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer, 63, 1152-62.
4. Khan, A., Mubdi, N., Budnick, A., Feldman, D. R., Williams, S. W., Patel, S. & Tonorezos, E. S. 2020. The experience of hearing loss in adult survivors of childhood and young adult cancer: A qualitative study. Cancer, 126, 1776-1783.