

Examen en vue du remboursement de l'ACMTS

Dinutuximab (Unituxin)

Indication : Dans le traitement du neuroblastome à risque élevé chez le patient en première rechute ou à la détermination du caractère réfractaire de la maladie, en combinaison avec l'irinotécan, le témozolomide et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages.

Promoteur : United Therapeutics

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN: 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Unituxin?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Unituxin (en combinaison avec l'irinotécan, le témozolomide et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages [GM-CSF]) dans le traitement du neuroblastome à risque élevé réfractaire ou en rechute sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Unituxin ne doit être remboursé que s'il est administré dans un centre de cancérologie pédiatrique spécialisé par des professionnels de la santé possédant une expérience et une connaissance de la prise en charge du neuroblastome et des effets toxiques des traitements anti-GD2, et si le coût du médicament est réduit.

Quels sont les patients admissibles?

Unituxin ne doit être remboursé que chez les patients qui n'ont jamais reçu de traitement pour un neuroblastome à risque élevé réfractaire ou en rechute et qui n'ont pas connu de réaction grave ou de progression de la maladie après un tout premier traitement par une immunothérapie anti-GD2.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique démontrent que le traitement par Unituxin entraîne une amélioration du taux de réponse objective chez les patients atteints de neuroblastome à risque élevé réfractaire ou en rechute.
- D'après les prix accessibles au public, Unituxin n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée chez la population indiquée, comparativement à la chimiothérapie classique seule. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Les patients expriment le besoin d'un traitement efficace, tolérable et gérable qui modifie l'issue de la maladie, caractéristiques qu'offre le traitement par le dinutuximab selon l'étude clé.
- Les données probantes économiques laissent croire que, même avec des réductions du prix de près de 100 %, Unituxin n'est pas rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.
- D'après les prix accessibles au public, l'impact budgétaire triennal du remboursement d'Unituxin serait d'au moins 37 891 509 \$.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le neuroblastome?

Le neuroblastome est une maladie dans laquelle des cellules cancéreuses se forment dans le système nerveux, le plus souvent à l'enfance. Le traitement de première intention est inefficace chez beaucoup de patients, et nombre d'entre eux connaîtront une rechute. Environ 76 patients reçoivent un diagnostic de neuroblastome chaque année au Canada, dont la moitié sont atteints d'une maladie à risque élevé. Parmi ces derniers, seuls environ 50 % seront toujours en vie après cinq ans.

Besoins non comblés des patients atteints de neuroblastome

Les schémas de chimiothérapie actuellement utilisés dans le traitement des patients atteints de neuroblastome à risque élevé réfractaire ou en rechute ne sont pas très efficaces, et certains patients n'y répondent pas. Chez ces patients, le traitement combiné par le dinutuximab et une chimiothérapie est le premier choix de la plupart des oncologues.

Combien coute Unituxin?

On s'attend à ce que le traitement par Unituxin (en combinaison avec l'irinotécan, le témozolomide et le GM-CSF) coute environ 74 811 \$ par personne par cycle de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du dinutuximab dans le traitement du neuroblastome à risque élevé chez le patient en première rechute ou à la détermination du caractère réfractaire de la maladie, en combinaison avec l'irinotécan, le témozolomide et le facteur de stimulation des granulocytes et macrophages (GM-CSF), sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

Dans un essai ouvert de phase II (ABNL1221, N = 71), le traitement par le dinutuximab a été associé à une amélioration d'importance clinique du taux de réponse objective (TRO) chez les patients atteints de neuroblastome à risque élevé réfractaire ou en rechute (RR). Dans la cohorte randomisée, après six cycles de traitement, le TRO chez les patients recevant le dinutuximab et le GM-CSF en combinaison avec l'irinotécan et le témozolomide est de 52,9 % (9 sur 17; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 27,8 % à 77,0 %). De plus, le TRO chez l'ensemble des patients ayant reçu le dinutuximab est de 41,5 %. Les résultats d'analyses exploratoires indiquent que le traitement par le dinutuximab pourrait avoir des effets bénéfiques sur la durée de réponse (DR), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG), et ces effets seraient d'importance clinique, d'après les cliniciens experts consultés. Les patients expriment le besoin d'un traitement efficace qui modifie l'issue de la maladie et qui est tolérable et gérable, caractéristiques offertes par le traitement par le dinutuximab selon l'étude ABNL1221. Le CEEP mentionne que le neuroblastome à risque élevé est une maladie grave et rare, et qu'il n'y a pas d'options de traitement efficaces en contexte de rechute ou de maladie réfractaire au traitement de première intention.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le dinutuximab et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, chez les patients en rechute, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'immunothérapie à base de dinutuximab est de 495 696 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à la chimiothérapie classique seule; en contexte de maladie réfractaire, le RCED est de 459 747 \$. Même avec des réductions de prix de près de 100 %, le RCED ne passe pas sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, ce qui s'explique par les couts liés aux soins de santé supplémentaires (autres que les médicaments) associés au dinutuximab ainsi que par l'incertitude entourant l'ampleur du bénéfice que procure ce médicament.

Tableau 1. Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
<p>1. Sont admissibles les patients ne correspondant à ni l'un ni l'autre des cas de figure ci-dessous :</p> <p>1.1. Patients ayant reçu un traitement antérieur en contexte de neuroblastome à risque élevé RR</p> <p>1.2. Patients ayant connu une réaction grave ou une progression de la maladie après un traitement initial par une immunothérapie anti-GD2</p>	<p>Il n'existe pas de données probantes attestant l'efficacité du dinutuximab chez les patients ayant reçu un traitement antérieur en contexte de maladie RR. Ces patients n'étaient pas admissibles à l'étude ABNL1221, entre autres s'ils avaient déjà reçu de l'irinotécan et du témozolomide.</p>
Renouveau	
<p>1. Le remboursement doit se poursuivre pour les patients qui présentent une réponse.</p> <p>1.1 La réponse se définit comme étant une réponse au moins partielle selon les INRC ou une maladie stable avec une amélioration clinique (p. ex. soulagement des symptômes, réduction de la douleur, amélioration de la QVLS).</p>	<p>Dans l'étude ABNL1221, la réponse au traitement est évaluée à l'aide des INRC.</p>
<p>2. La maladie doit être évaluée régulièrement par imagerie en coupe (c.-à-d. au moins tous les deux cycles ou tous les trois mois) ou plus tôt en présence d'indications cliniques.</p> <p>2.1. La fréquence des évaluations peut être moindre chez les patients qui répondent au traitement selon le premier critère de renouvellement, surtout si une sédation ou une anesthésie sont nécessaires.</p>	<p>Dans l'étude ABNL1221, la réponse au traitement est étudiée après les cycles 2, 4 et 6, puis tous les 4 cycles.</p>
<p>3. Le traitement par le dinutuximab devrait être remboursé pour un maximum de 17 cycles.</p>	<p>Il n'existe pas de données probantes appuyant un avantage après 17 cycles.</p>
Prescription	
<p>1. Le dinutuximab doit être administré dans un centre de cancérologie pédiatrique spécialisé par des professionnels de la santé possédant une expérience et une connaissance de la prise en charge du neuroblastome et des effets toxiques des traitements anti-GD2.</p>	<p>Le traitement du neuroblastome à haut risque RR est complexe et doit être pris en charge par une équipe multidisciplinaire possédant une expérience pertinente, de sorte que le dinutuximab soit prescrit seulement aux patients pour qui il est approprié, et de façon à optimiser la prise en charge des effets toxiques.</p>
Prix	
<p>1. Une baisse de prix.</p>	<p>Même avec des réductions de prix de près de 100 %, le dinutuximab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.</p>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; INRC = International Neuroblastoma Response Criteria; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RR = réfractaire ou en rechute

Guide de mise en œuvre

1. Dans l'étude ABNL1221, on définit la maladie réfractaire comme étant une réponse inadéquate à un traitement comprenant au moins quatre cycles de deux agents chimiothérapeutiques ou plus, dont un agent alkylant et un sel de platine. Elle se détecte par l'augmentation de la taille de la tumeur ou par l'apparition de nouveaux sites de maladie métastatique à l'imagerie en coupes (IRM ou TDM), à la scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG) ou à l'examen de la moelle osseuse. La première désignation de rechute est définie comme étant la récurrence de la maladie après la réponse à un traitement ou la progression de la maladie, détectée à la suite de la déclaration de symptômes par le patient ou d'un examen de suivi habituel.
2. Le traitement par le dinutuximab est destiné à l'utilisation combinée avec un GM-CSF (le sargramostime), qui n'est pas en vente au Canada et doit être obtenu par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Il se peut que l'accès au GM-CSF ne soit pas équitable au Canada, étant donné que les provinces et territoires ne remboursent pas tous les médicaments obtenus par l'entremise de ce programme.
3. Dans l'étude ABNL1221, le dinutuximab est évalué en combinaison avec un GM-CSF, l'irinotécan et le témozolomide. Les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen avancent que le dinutuximab pourrait être utilisé avec d'autres chimiothérapies de fond (p. ex. cyclophosphamide et topotécan, ou ifosfamide, carboplatine et étoposide) si le patient a une intolérance à l'irinotécan ou au témozolomide.
4. Les cliniciens s'attendent à voir un effet bénéfique ou une réponse après six cycles ou moins. Les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen estiment que le dinutuximab devrait être poursuivi chez les patients présentant une réponse clinique ou radiologique, mais qu'on ignore la valeur ajoutée de la poursuite du traitement au-delà de six traitements chez les patients présentant une réponse complète. Bien que les cliniciens recommandent que ces patients reçoivent des cycles supplémentaires de traitement, les cliniciens experts consultés jugent que le maximum de 17 cycles ne serait vraisemblablement pas nécessaire.
5. Les données probantes issues de l'étude ANBL1221 révèlent qu'on obtient une réponse au dinutuximab chez les patients atteints de neuroblastome RR ayant déjà reçu ce médicament ainsi que chez ceux ne l'ayant jamais reçu. Ainsi, il pourrait être approprié d'offrir le schéma contenant le dinutuximab aux patients ayant déjà reçu du dinutuximab comme traitement initial en contexte de maladie RR. Il n'est toutefois pas conseillé de l'offrir aux patients qui ont subi des effets toxiques graves ou inacceptables en réponse à ce médicament.
6. Le traitement du neuroblastome à risque élevé RR est complexe et nécessite l'hospitalisation dans un centre pédiatrique tertiaire et une équipe multidisciplinaire possédant une expérience pertinente. Certains patients devront se rendre loin de chez eux, possiblement hors de leur province de résidence, pour recevoir le traitement par le dinutuximab. Le CEEP propose la création d'ententes interprovinciales qui assureraient un accès équitable aux patients admissibles de toutes les provinces et de tous les territoires, et prévoiraient un soutien financier et logistique pour les cas où des déplacements et une relocalisation à court terme seraient nécessaires.

Points de discussion

- On note une incertitude considérable dans les résultats de l'étude ANBL1221 en raison de la petite taille de l'échantillon, des abandons précoces, de la nature exploratoire des critères d'évaluation de l'efficacité et du risque de biais inhérent à la comparaison d'une cohorte de prolongation non randomisée et d'une cohorte randomisée. Cependant, le CEEP est conscient du fait que le neuroblastome à risque élevé est une maladie de progression rapide pour laquelle il existe peu d'options de traitement efficaces.
- Le CEEP souligne qu'il est difficile de déterminer l'ampleur du bénéfice clinique du schéma contenant le dinutuximab par rapport à celui d'options de traitement historiques (p. ex. divers schémas de chimiothérapie cytotoxique classique), puisque les données comparatives sont limitées. Les seules données comparatives accessibles aux fins de cet examen portent sur le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude ANBL1221, qui compare le dinutuximab au temsirolimus, dans des schémas thérapeutiques comprenant l'irinotécan et le témozolomide. Bien que le schéma de comparaison ne soit pas pertinent sur le plan clinique, étant donné qu'il n'est pas offert au Canada, le CEEP constate que le traitement contenant le dinutuximab semble supérieur à celui contenant le temsirolimus pour ce qui est des taux de réponse.

Contexte

Le dinutuximab est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie à la molécule GD2 sur les cellules de neuroblastome et qui induit une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et une cytotoxicité dépendante du complément. Il est offert en injection intraveineuse, et la dose approuvée par Santé Canada est de 17,5 mg/m² par jour administrés sur 10 à 20 heures, quatre jours consécutifs par cycle de traitement. L'indication à l'étude vise le traitement du neuroblastome à risque élevé chez les patients en première rechute ou à la détermination d'une maladie réfractaire, le tout, en combinaison avec l'irinotécan, le témozolomide et le GM-CSF.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur un essai clinique randomisé de phase II mené auprès de patients atteints de neuroblastome à risque élevé réfractaire ou en rechute;
- des observations des patients recueillies par trois groupes de défense des intérêts des patients : Neuroblastoma Canada, la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD) et Ontario Parents Advocating for Children with Cancer (OPACC);
- les commentaires de trois spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de neuroblastome à risque élevé réfractaire ou en rechute;
- des observations présentées par deux groupes de cliniciens : le Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO) et 10 cliniciens du Département d'oncologie pédiatrique de l'Hôpital pour enfants de la Colombie-Britannique;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport présentés par le promoteur.

Observations des patients

Neuroblastoma Canada, la CORD et OPACC ont présenté un exposé collectif d'observations des patients aux fins du présent examen. Le point de vue des patients a été obtenu au moyen de sondages en ligne et d'entrevues téléphoniques. Voici le résumé des principales observations recueillies :

- Le diagnostic de neuroblastome à risque élevé est souvent tardif, et la maladie a de nombreux effets néfastes sur la qualité de vie, notamment la douleur, la fièvre persistante, les altérations comportementales, la constipation, le manque d'énergie, la perte ou le gain de poids et la perte d'appétit. La maladie a aussi une incidence sur la santé mentale, l'aptitude au parentage, la capacité à travailler, les ressources financières et la vie personnelle des parents et des familles.
- Les patients et leurs familles trouvent plusieurs aspects du traitement de première intention difficiles et se sentent souvent dépassés. En contexte de première intention comme en contexte de maladie réfractaire ou en rechute, les effets indésirables et le manque d'efficacité sont d'importants inconvénients des traitements actuellement offerts, qui ont un effet considérable sur la santé mentale et physique des patients et sur la santé mentale des familles.
- Les parents souhaitent vivement trouver un traitement efficace pour leur enfant. Ils se disent frustrés du fait qu'il n'y ait pas plus d'options avancées ou expérimentales. Tous les aidants indiquent choisir un traitement en pensant à la qualité de vie de leur enfant.
- En contexte de rechute, les répondants signalent des difficultés d'accès au traitement combinant le dinutuximab à l'irinotécan et au témozolomide. Dans le traitement d'une rechute, la plupart des effets secondaires déclarés en lien avec la chimio-immunothérapie contenant le dinutuximab sont maîtrisables et sont comparables à ceux subis en première intention. Comparativement aux traitements classiques, qui ont souvent des effets indésirables importants à long terme, le schéma contenant le dinutuximab a des effets secondaires passagers qui peuvent être pris en charge par des médicaments de soutien. Dans l'ensemble, les répondants se disent prêts à tolérer les difficultés d'accès et les effets secondaires entourant le dinutuximab, surtout si ce traitement peut réduire le fardeau de la maladie et le risque de rechute, et potentiellement sauver des vies.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soulèvent plusieurs questions importantes touchant la mise en œuvre du remboursement. Premièrement, ils demandent des précisions quant à la définition de la maladie réfractaire et de la rechute. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS expliquent que, s'il existe un certain chevauchement entre ces termes, la principale distinction est la réponse à la chimiothérapie d'induction permettant aux patients de passer à une chimiothérapie à forte dose (maladie réfractaire : pas de réponse; rechute : réponse). Au bout du compte, il s'agit d'une décision clinique prise au cas par cas en fonction de la réponse. Deuxièmement, les régimes d'assurance médicaments demandent si les deux figures de cas (maladie réfractaire et rechute) exigeraient des stratégies de traitement différentes. Les cliniciens experts répondent qu'il y a d'importantes différences. Chez les patients atteints de neuroblastome réfractaire, le but est de passer à un traitement de deuxième intention et d'obtenir une réponse; on peut ensuite retourner au protocole de

traitement initial et le mener à bien, ce protocole pouvant comprendre une chimiothérapie à forte dose et une greffe autologue de cellules souches en traitement de sauvetage, la radiothérapie et l'immunothérapie. Par comparaison, les patients en rechute ont fort vraisemblablement déjà reçu une chimiothérapie à forte dose et n'en recevront pas une autre. Troisièmement, les régimes demandent s'il existe des données probantes appuyant le traitement par le dinutuximab durant plus de 17 cycles chez les patients atteints de neuroblastome à risque élevé RR. Selon les cliniciens experts, les seules données cliniques disponibles reposent sur un essai utilisant un nombre arbitraire maximum de 17 cycles. Cependant, il n'existe pas de données probantes indiquant clairement que le traitement ne devrait pas être envisagé au-delà de cette durée; ce sera au médecin traitant d'évaluer les risques et les avantages. Dernièrement, les régimes d'assurance médicaments s'interrogent sur les patients ayant déjà reçu du dinutuximab et veulent savoir s'il existe des données probantes sur le retraitement par ce médicament en contexte de maladie RR. Les cliniciens experts répondent qu'il existe des données probantes sur l'efficacité du traitement combiné par le dinutuximab, l'irinotécan, le témozolomide et le GM-CSF chez les patients atteints d'un neuroblastome à risque élevé RR, notamment ceux ayant reçu du dinutuximab d'emblée. Il existe en outre des données anecdotiques indiquant que les patients en rechute peuvent répondre à une combinaison utilisée antérieurement. Enfin, les régimes font remarquer que le remboursement des traitements anticancéreux avec hospitalisation diffère d'une province à l'autre.

Données probantes cliniques

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un essai clinique randomisé de phase II multicentrique mené en devis ouvert (ANBL1221, N = 71) auprès de patients atteints de neuroblastome à risque élevé RR à leur première rechute ou à la détermination du caractère réfractaire de la maladie. Durant la première partie de l'étude, les patients (N = 35) sont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le temsirolimus (schéma A) et l'autre recevant le dinutuximab et le GM-CSF (schéma B), les deux groupes recevant également une chimiothérapie classique (irinotécan et témozolomide). Le dinutuximab est administré selon une posologie de 17,5 mg/m² par jour, quatre jours consécutifs (les jours 2 à 5) par cycle de traitement de trois semaines; le temsirolimus est administré selon une posologie de 35 mg/m² les jours 1 et 8. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction du type de maladie au départ (rechute ou maladie réfractaire), de l'administration antérieure d'une immunothérapie anti-GD2 et de l'état pour ce qui est du gène MYCN. Aucun traitement anticancéreux systémique n'est autorisé pendant le traitement prévu au protocole. Les patients sont évalués après deux cycles, puis aux cycles 4 et 6, et tous les quatre cycles par la suite, jusqu'à concurrence de 17 cycles. La réponse est évaluée à l'aide des International Neuroblastoma Response Criteria (INRC). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la proportion de patients ayant obtenu une réponse au moins partielle après 6 cycles; les patients dont la maladie a progressé à l'évaluation cessent le traitement du protocole et sont classés comme des échecs thérapeutiques. Parmi les critères exploratoires, mentionnons la comparaison des TRO obtenus pour les schémas de traitement contenant du dinutuximab et du temsirolimus ainsi que la DR, la SSP et la SG. À la fin de la partie randomisée de l'essai, le volet du schéma A est interrompu, étant donné qu'il n'a pas été possible de démontrer un effet potentiel à l'aide des critères préétablis. Le volet du schéma B est élargi et on y ajoute 36 patients (ne subissant pas de répartition aléatoire), le but étant de déterminer de façon

plus précise le TRO de ce schéma. Les patients sont suivis pendant un maximum de cinq ans, la durée moyenne du suivi étant de 773,2 jours (ÉT = 499,4).

L'âge moyen des patients de l'essai ANBL1221 au moment de leur inscription est de 6,4 ans (ÉT = 3,6). La plupart des patients (88,7 %) sont atteints d'une tumeur de stade 4 au système international de stadification du neuroblastome (ou INSS, pour International Neuroblastoma Staging System). L'étude porte sur des patients présentant une rechute (43,7 %) ou une maladie réfractaire (56,3 %), dont la tumeur est mesurable (69,0 %) ou non mesurables (31,0 %) par TDM ou IRM, et où le gène MYCN est amplifié (26,8 %) ou non (69,0 %). Sont exclus les patients dont la maladie a progressé durant une immunothérapie par le dinutuximab en première intention ainsi que les patients qui n'en sont pas à leur première rechute.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a discuté des points suivants :

- TRO : Mesuré d'après les INRC après six cycles. Aux fins de détermination de la réponse, les résultats d'imagerie sont examinés de façon centralisée par la présidence de l'étude, qui ne connaît pas la répartition des patients dans les groupes d'intervention.
- DR : Temps écoulé entre la réponse initiale au traitement et la confirmation de la progression de la tumeur ou de la maladie, ou, en l'absence de progression, la dernière évaluation. Si les patients ont reçu d'autres traitements anticancéreux, la DR est censurée au moment de l'amorce de ces autres traitements.
- SSP : Temps écoulé entre l'inscription à l'étude et la survenue d'un événement (première rechute, progression de la maladie ou décès attribuable à la tumeur ou au traitement) ou le dernier contact avec le patient, si aucun événement n'est survenu.
- SG : Temps écoulé entre l'inscription à l'étude et le décès, quelle qu'en soit la cause, ou le dernier contact, si le patient est toujours en vie.

Le principal critère d'évaluation de l'essai ANBL1221 est la proportion de patients ayant obtenu une réponse au moins partielle comme meilleure réponse globale après six cycles de traitement. Les TRO des différents groupes, ainsi que la DR, la SSP et la SG, ont été étudiés à titre exploratoire. L'étude ne traite pas de la qualité de vie liée à la santé.

Efficacité

Dans l'essai ANBL1221, toutes les comparaisons portant sur des critères d'évaluation de l'efficacité sont exploratoires, notamment pour ce qui est du principal critère d'évaluation, le TRO, ainsi que pour ce qui est de la DR, de la SSP et de la SG; aucune analyse statistique inférentielle n'a été nécessaire pour atteindre les principaux objectifs de l'étude. Le TRO est de 52,9 % (9 patients sur 17 ont obtenu une réponse au moins partielle; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 27,7 % à 77,0 %) chez les patients recevant le schéma B et de 5,9 % (1 patient sur 18 a obtenu une réponse au moins partielle; IC à 95 % de 0,1 % à 27,3 %; P = 0,0027) chez les patients recevant le schéma A. À la lumière de ces résultats, des patients ont été recrutés dans une cohorte élargie recevant le schéma B. Les TRO des patients de la cohorte élargie et de l'ensemble des patients ayant reçu le schéma B concordent avec ceux des patients recevant le schéma B dans l'étude randomisée. Dans la cohorte élargie, 13 patients sur 36 (36,1 %) ont obtenu une réponse au moins partielle (IC à 95 % de 20,8 % à 53,8 %; P = 0,0205 comparativement au schéma A). Dans l'ensemble des patients ayant reçu le schéma B,

22 patients sur 53 (41,5 %) ont obtenu une réponse au moins partielle (IC à 95 % de 28,1 % à 55,9 %; P = 0,004 comparativement au schéma A).

La DR médiane est de 35,1 semaines chez l'unique patient ayant répondu au schéma A et de 33,0 semaines (étendue de 2,4 à 76,1) chez l'ensemble des patients ayant reçu le schéma B. La DR médiane d'après une analyse de Kaplan-Meier est de 76,1 semaines (IC à 95 % non mesurable) chez l'ensemble des patients ayant reçu le schéma B. La SSP médiane est de 7,7 semaines (étendue de 5,9 à 66,0) chez les patients ayant reçu le schéma A et de 57,0 semaines (étendue de 3,3 à 196,9) chez l'ensemble des patients ayant reçu le schéma B. La SSP médiane d'après une analyse de Kaplan-Meier est de 12,9 semaines (IC à 95 % de 6,9 à 47,3) chez les patients recevant le schéma A et de 97,9 semaines (IC à 95 % de 60,3 à 110,6) chez l'ensemble des patients recevant le schéma B (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,41; IC à 95 % de 0,22 à 0,77; P = 0,0054). La SG médiane est de 54,8 semaines (étendue de 13,1 à 165,9) chez les patients recevant le schéma A et de 72,8 semaines (étendue de 6,0 à 219,4) chez l'ensemble des patients recevant le schéma B. La SG médiane selon une analyse de Kaplan-Meier est de 117,3 semaines (IC à 95 % de 23,6 à 165,9) chez les patients recevant le schéma A et de 219,4 semaines (IC à 95 % non mesurable) chez ceux recevant le schéma B (RRI = 0,50; IC à 95 % de 0,2 à 1,04; P = 0,0636).

Les principales limites de l'essai ANBL1221 sont l'ampleur incertaine de l'effet du traitement étant donné le petit nombre de participants, les difficultés inhérentes aux comparaisons entre les schémas A et B, et la nature exploratoire de tous les critères d'évaluation de l'efficacité. Malgré ces limites, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS pour cet examen indiquent que les données sur la réponse (TRO) obtenue dans le volet à un seul groupe de l'essai ANBL1221 laissent entrevoir un avantage à l'ajout du dinutuximab.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai ANBL1221, les événements indésirables (EI) ont une fréquence semblable parmi les patients recevant le schéma A (temsirrolimus, irinotécan et témozolomide; 88,9 %) et ceux recevant le schéma B (dinutuximab, irinotécan et témozolomide; 100,0 % de la cohorte randomisée, 94,1 % au total). Certains EI sont courants chez les patients recevant les deux schémas (p. ex. myélosuppression, anémie, hypokaliémie et diarrhée). La douleur (33,3 %), le syndrome de fuite capillaire (4,0 %), l'hypotension (9,8 %), la dyspnée (5,9 %), l'insuffisance respiratoire (5,8 %) et la neuropathie motrice périphérique (2,0 %) sont signalés chez des patients recevant le schéma B, mais chez peu ou pas de patients recevant le schéma A. Des EI graves sont signalés plus souvent chez les patients recevant le schéma B (68,8 % de la cohorte randomisée, 52,9 % au total) que chez ceux recevant le schéma A (38,9 %). Peu de patients ayant reçu l'un ou l'autre des schémas thérapeutiques ont subi des EI exigeant l'abandon du traitement prévu au protocole (schéma A : 5,6 %; schéma B : 6,3 % dans la cohorte randomisée, 2,0 % au total). Dans l'ensemble, les EI signalés en lien avec le dinutuximab dans l'essai ANBL1221 concordent avec l'expérience clinique et avec la monographie.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Le dinutuximab est offert en flacon de 3 mg/5 ml au prix indiqué de 12 850 \$. À la posologie recommandée de 17,5 mg/m² par jour, quatre fois, toutes les trois semaines, le cout du dinutuximab seul par cycle de 28 jours est de 68 533 \$. Ce médicament est utilisé en combinaison avec le GM-CSF, le témozolomide et l'irinotécan, et le cout total du traitement par cycle est de 74 811 \$.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité comparant le dinutuximab au temsirolimus, ajoutés à la chimiothérapie classique combinant l'irinotécan et le témozolomide. Deux analyses distinctes sont réalisées, une portant sur les patients en rechute, l'autre sur les patients ayant une maladie réfractaire. Un modèle à survie partitionnée est présenté; il comprend trois états mutuellement exclusifs, soit « sans progression », « progression » et « décès ». Le temps passé dans chacun des états est fondé sur la modélisation directe des courbes de SG et de SSP. Pour les cinq premières années du modèle, les courbes de SSP et de SG sont dérivées des données individuelles des patients de l'essai ANBL 1221, pour les patients en rechute et pour ceux ayant une maladie réfractaire. Après une période de cinq ans, on présume que les patients dont la maladie n'a pas progressé sont en « guérison »; ceux dont la maladie a progressé sont quant à eux en « échec thérapeutique ». Après ce moment, les patients en guérison et ceux en échec thérapeutique ne suivent plus les extrapolations tirées des essais pour ce qui est de la SG ou de la SSP; dans la cohorte en échec, les patients décèdent plus tôt, alors que dans la cohorte guérie, on note une amélioration importante de la survie pour le reste de la vie.

Les limites importantes suivantes ont été relevées :

- L'hypothèse du promoteur selon laquelle tous les patients n'ayant pas connu d'évènement après cinq ans sont guéris pour le reste de leurs jours, sans possibilité de progression, et avec une mortalité beaucoup plus faible, est jugée optimiste par les cliniciens experts, étant donné la paucité de données sur cette population de patients.
- Le modèle repose sur des données limitées sur l'efficacité clinique et la survie chez cette population, étant donné le petit nombre de patients participant à l'essai ANBL1221 (N = 35) et les données à long terme limitées (des données d'essai sur cinq ans sont extrapolées à une période de 25 ans en contexte de rechute et de 75 ans en contexte de maladie réfractaire). Les interpolations et les extrapolations sur la SG et la SSP sont donc hautement incertaines. L'interpolation de la SSP selon les données de chimiothérapie classique chez les patients réfractaires est jugée inappropriée.
- Les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen font savoir que le temsirolimus n'est pas utilisé avec la chimiothérapie classique (irinotécan et témozolomide), parce qu'il n'offre pas de bénéfice clinique ajouté. En effet, seuls l'irinotécan et le témozolomide sont d'usage usuel dans la pratique clinique au Canada.
- Les couts d'hospitalisation pour l'administration du dinutuximab ne sont pas pris en compte.
- Le gaspillage de médicaments n'est pas pris en considération dans le calcul des couts du GM-CSF et de l'irinotécan.

Dans ses réanalyses, l'ACMTS modifie l'hypothèse selon laquelle l'absence d'évènements après cinq ans signifie la guérison, et utilise plutôt une durée de sept ans, ce qui concorde

avec des examens antérieurs (de l'ACMTS et du NICE). De plus, elle modifie la SSP du groupe recevant la chimiothérapie classique chez les patients ayant une maladie réfractaire, retire le temsirolimus du schéma de comparaison, présume qu'il n'y a pas de partage de flacon chez cette population et ajoute un coût d'hospitalisation pour l'administration du traitement.

Dans la réanalyse du scénario de référence effectuée par l'ACMTS, en contexte de rechute, l'immunothérapie à base de dinutuximab a des coûts différentiels 826 899 \$ et procure un gain de 1,67 AVAQ comparativement à la chimiothérapie classique seule, pour un RCED de 495 696 \$ l'AVAQ gagnée. En contexte de maladie réfractaire, l'immunothérapie à base de dinutuximab a un coût différentiel de 593 337 \$ et procure un gain de 1,291 AVAQ, pour un RCED de 459 747 \$ l'AVAQ gagnée. Dans les deux contextes, l'immunothérapie à base de dinutuximab a une probabilité de 0 % d'être rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à la chimiothérapie classique. Même avec des réductions de prix de près de 100 %, le dinutuximab ne serait toujours pas rentable, principalement en raison des importants coûts de soins de santé supplémentaires (autres que les médicaments), qui contribuent au coût des soins, et de l'incertitude entourant l'ampleur du bénéfice associé au dinutuximab. Étant donné le type de modèle utilisé par le promoteur, la différence de SSP au point de guérison est fondamentale dans les résultats de rapport coût/efficacité, et il n'y a pas de données fiables indiquant ce que pourrait être cette différence. Différentes analyses de scénario ayant exploré l'effet de ces hypothèses montrent que le scénario de référence de l'ACMTS pourrait surestimer le bénéfice associé au dinutuximab et que le RCED pourrait se trouver en réalité au-delà de 1,4 M\$ l'AVAQ gagnée en contexte de maladie réfractaire et de 800 000 \$ l'AVAQ gagnée en contexte de rechute.

Impact budgétaire

Le promoteur estime l'impact budgétaire différentiel du remboursement du dinutuximab à 28 136 655 \$ sur trois ans. L'ACMTS a relevé des limites dans les analyses présentées et réalisé de nouvelles analyses, selon lesquelles cet impact serait plutôt estimé à 37 891 509 \$ sur trois ans.

Membres du Comité d'experts en examen du PPEA

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald.

Date de la réunion : Le 14 mai 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.