

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de ¹⁷⁷Lu-Dotatate dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques

Médicament	Lutécium ¹⁷⁷ Lu dotatate (¹⁷⁷ Lu-Dotatate) (Lutathera)
Critère de remboursement demandé	Le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables et exprimant le récepteur de la somatostatine, y compris les tumeurs neuroendocrines de l'intestin antérieur, moyen et postérieur, chez les adultes dont la maladie a évolué
Demandeur	Advanced Accelerator Applications
Fabricant	Advanced Accelerator Applications
Date de l'avis de conformité	9 janvier 2019
Date de présentation de la demande	30 juillet 2018
Parution de la recommandation initiale	31 mai 2019
Parution de la recommandation finale	1 ^{er} août 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

La présente recommandation finale du CEEP se fonde sur le réexamen de la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles, et a préséance sur la recommandation initiale.

Coût du médicament	
Coût approximatif du médicament par patient :	<ul style="list-style-type: none"> Le coût de ¹⁷⁷Lu-Dotatate par dose de 7,4 GBq (200 mCi), administrée par injection intraveineuse pendant 30 minutes, toutes les huit semaines, est de 35 000 \$. Le coût total de quatre doses est de 140 000 \$.

Recommandation du CEEP	
<input type="checkbox"/> Rembourser <input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input type="checkbox"/> Ne pas rembourser	<p>Le CEEP recommande le remboursement de ¹⁷⁷Lu-Dotatate (Lutathera) dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) de l'intestin moyen exprimant le récepteur de la somatostatine, chez les patients adultes dont la maladie a évolué durant le traitement par un analogue de la somatostatine et dont la tumeur est inopérable, sous réserve des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> amélioration du rapport coût/efficacité du traitement pour atteindre un niveau acceptable; démonstration de la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire); capacité des provinces et des territoires à mettre en place l'infrastructure requise pour la mise en œuvre du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. <p>Les patients admissibles au traitement sont ceux atteints d'une TNE évolutive de l'intestin moyen (qui désigne le jéjuno-iléon et le côlon proximal conformément à l'essai NETTER-1) exprimant le récepteur de la somatostatine, et dont l'indice fonctionnel est bon. Le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate doit se poursuivre jusqu'à l'évolution de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'administration d'un maximum de quatre perfusions espacées de huit semaines (l'intervalle entre les traitements pouvant aller jusqu'à 16 semaines en cas d'effets indésirables [EI] liés au traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate afin de permettre leur résolution).</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation parce qu'il est convaincu que le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate procure un bénéfice clinique net chez les patients adultes atteints d'une TNE de l'intestin moyen exprimant le récepteur de la somatostatine et ayant évolué, comparativement à l'octréotide LAR, compte tenu de l'allongement significatif de la survie sans progression (SSP) sur le plan statistique et clinique. De plus, le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate est associé à des effets toxiques pouvant être pris en charge et il n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie (QV) par rapport à l'octréotide LAR.</p> <p>Le CEEP conclut que le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate répond à des valeurs des patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen exprimant le récepteur de la somatostatine, car il offre une option permettant de maîtriser la maladie, de retarder son évolution, tout en exerçant des effets secondaires maîtrisables, sans détériorer la QV.</p> <p>Le CEEP note qu'au prix soumis, le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate ne peut pas être considéré comme rentable comparativement à l'octréotide LAR chez les patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen positive pour le récepteur de la somatostatine. De plus, les estimations du rapport coût/efficacité du traitement sont entachées d'une forte incertitude.</p> <p>Le CEEP souligne que l'impact budgétaire du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate d'une TNE évolutive de l'intestin moyen, exprimant le récepteur de la somatostatine, est nettement sous-estimé et qu'il sera substantiel au vu du coût élevé du traitement et du nombre de patients qui y sont admissibles. En outre, la capacité des provinces et des territoires à mettre en œuvre ce traitement soulève d'importantes préoccupations, étant donné le nombre potentiellement élevé de patients admissibles, la complexité du protocole d'administration de ¹⁷⁷Lu-Dotatate dans les centres spécialisés désignés, l'infrastructure nécessaire pour préparer et administrer le médicament, le besoin éventuel</p>

d'hospitalisations supplémentaires des patients, et le surcroît de ressources et la coordination nécessaire entre les services de médecine nucléaire et les centres de cancérologie pour administrer et surveiller le traitement. Tous ces facteurs contribuent à renforcer les préoccupations du CEEP concernant la mise en œuvre du traitement, qui pourrait entraîner une forte augmentation des coûts et des ressources utilisées (p. ex., soins infirmiers, pharmacie, prise en charge clinique).

Le CEEP ne recommande pas le remboursement de ¹⁷⁷Lu-Dotatate dans le traitement d'une TNE inopérable de l'intestin primitif antérieur ou postérieur, qui exprime le récepteur de la somatostatine et qui a évolué.

Le CEEP émet cette recommandation parce qu'il n'a pu établir avec certitude le bénéfice clinique net du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate chez les patients atteints d'une TNE de l'intestin primitif antérieur ou postérieur exprimant le récepteur de la somatostatine, ces patients ayant été exclus de l'essai NETTER-1, à cause des limites des données probantes issues des essais cliniques. Il est possible que le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate puisse induire une réponse antitumorale chez ces patients, mais son efficacité comparativement aux autres traitements offerts au regard des résultats ayant un poids décisionnel important, comme la survie globale (SG), la SSP, la QV et l'innocuité, n'a pas pu être déterminée. En conclusion, bien que le mode d'action du ¹⁷⁷Lu-Dotatate offre un fondement raisonnable pour déterminer les bénéfices potentiels du traitement, il ne permet pas d'extrapoler des résultats importants comme la SG, la SSP et la QV.

Le CEEP note que ¹⁷⁷Lu-Dotatate répond à des valeurs des patients atteints d'une TNE touchant l'intestin primitif antérieur ou postérieur, dans le sens où il produit une réponse antitumorale, est associé à des effets secondaires maîtrisables et offre une option supplémentaire de traitement. Cependant, aucune conclusion n'a pu être tirée quant au bénéfice net du traitement dans les cas de TNE touchant l'intestin antérieur ou postérieur.

En outre, le CEEP n'est pas parvenu à une conclusion concernant le rapport coût/efficacité du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate d'une TNE de l'intestin primitif antérieur ou postérieur, comparativement aux autres traitements offerts, à cause du manque de données robustes sur l'efficacité, qu'elles soient directes ou indirectes, dans l'évaluation économique présentée.

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport coût/efficacité et l'impact budgétaire du traitement

Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate chez les patients adultes présentant une TNE inopérable et évolutive de l'intestin moyen, exprimant le récepteur de la somatostatine, il recommande aux provinces et aux territoires de négocier des ententes de prix ou des structures de coût qui amélioreraient le rapport coût/efficacité du traitement et son abordabilité.

Séquence optimale des traitements offerts

Le CEEP conclut que la séquence optimale des traitements des tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen exprimant le récepteur de la somatostatine, qui évoluent et sont inopérables, n'a pas été établie. Le Comité n'est donc pas en mesure de formuler à cet égard une recommandation s'appuyant sur des données probantes. Les provinces et les territoires devront régler cette question au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate, et il serait utile qu'ils élaborent de concert une approche nationale et uniforme concernant la séquence optimale des traitements.

Utilisation des ressources et faisabilité de l'adoption

Le CEEP indique que les étapes de préparation et d'administration de ¹⁷⁷Lu-Dotatate exigent de nombreuses ressources en raison de leur complexité. En outre, peu de centres spécialisés au Canada possèdent déjà l'infrastructure requise pour administrer le traitement. Au moment d'envisager la faisabilité de l'adoption, les provinces et les territoires devront donc tenir compte des répercussions importantes de l'utilisation de ressources supplémentaires, notamment en ce qui concerne le personnel infirmier, ainsi que celui des services de pharmacie et de médecine nucléaire.

Accès au ¹⁷⁷Lu-Dotatate au-delà d'un traitement de deuxième intention

Le CEEP reconnaît qu'en raison des problèmes d'accès au ¹⁷⁷Lu-Dotatate et des listes d'attente potentielles pour obtenir le traitement, du fait du nombre limité de centres qui sont en mesure de l'administrer, il est possible que l'on doive envisager de recourir à un autre traitement de deuxième intention en cas d'évolution de la maladie durant le traitement par un analogue de la somatostatine. Dans ce contexte, il serait raisonnable que les provinces et les territoires envisagent de proposer le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate dans le cadre d'une prise en charge des TNE de l'intestin moyen exprimant le récepteur de la somatostatine en troisième intention et au-delà.

Possibilité de présenter une nouvelle demande de remboursement dans le cas des TNE de l'intestin antérieur et postérieur

Le CEEP a discuté du fait que l'on n'a pas admis à l'essai NETTER-1 de patients atteints de TNE de l'intestin primitif antérieur ou postérieur. Des essais comparatifs randomisés ont été menés, ou sont en cours, afin d'évaluer le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate chez des patients présentant d'autres types de TNE-GEP, dont celles touchant l'intestin antérieur ou postérieur. Les données les plus récentes tirées d'essais cliniques comparant ¹⁷⁷Lu-Dotatate aux traitements pertinents actuellement offerts au Canada dans la prise en charge de TNE de l'intestin antérieur ou postérieur évolutives pourraient servir de base à la présentation d'une nouvelle demande de remboursement auprès du PPEA, si elles apportent des renseignements sur l'efficacité comparative des traitements sur le plan de la SSP, de la SG et de la QV, qui représentent des paramètres de poids dans les prises de décisions.

Note : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du cadre de délibération du CEEP , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Les TNE constituent un groupe hétérogène peu courant de néoplasmes malins qui prennent naissance dans les cellules neuroendocrines, lesquelles sont réparties un peu partout dans l'organisme. Ces tumeurs se forment le plus souvent dans le tractus gastro-intestinal (48 %), les poumons (25 %) et le pancréas (9 %), mais elles peuvent apparaître également, bien que rarement, dans de nombreux autres organes, dont les seins, la prostate, le thymus et la peau. Les TNE peuvent aussi être classées selon leur site embryologique d'origine : intestin primitif antérieur (thymus, œsophage, poumons, estomac, duodénum, pancréas), intestin primitif moyen (appendice, jéjunum, iléon, cæcum, côlon ascendant) et intestin primitif postérieur (segment distal de l'intestin et rectum). Selon que ces tumeurs sécrètent ou non des hormones, elles peuvent ou non être fonctionnelles. En outre, plus de 90 % des TNE-GEP expriment de grandes concentrations de récepteurs de la somatostatine. Les traitements actuels comprennent la chirurgie, les analogues de la somatostatine (ASS), les traitements ciblés (p. ex., l'évérolimus, le sunitinib), le traitement isotopique ou radiothérapie interne, et plus rarement, la chimiothérapie cytotoxique. Bien que les TNE-GEP métastatiques soient relativement indolentes de par leurs caractéristiques biologiques, la SG des patients à cinq ans est d'environ 50 %. Le CEEP souligne donc la nécessité de disposer de traitements plus efficaces, qui améliorent la maîtrise de la maladie sans nuire à la QV, et qui présentent des effets secondaires que l'on peut prendre en charge.

Le CEEP a examiné les résultats d'un essai de phase III, international, multicentrique, ouvert et randomisé, l'essai NETTER-1, qui évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate comparativement à l'octréotide LAR à forte dose, chez des patients atteints d'une TNE-GEP de l'intestin moyen (qui désigne le jéjuno-iléon et le côlon proximal), de stade avancé et évolutive. La demande de remboursement faisant l'objet des délibérations du Comité dépasse le cadre de cet essai de phase III, qui a recruté uniquement des patients atteints d'une TNE-GEP de l'intestin moyen exprimant le récepteur de la somatostatine, et qui a exclu les cas de TNE de l'intestin antérieur ou postérieur, également positifs au récepteur de la somatostatine. L'essai NETTER-1 présente plusieurs faiblesses, dont le CEEP a tenu compte, qui sont liées à sa méthodologie, à sa mise en œuvre et à ses méthodes de collecte et d'analyse des données, qui ont dicté la réalisation de nouvelles analyses des critères d'évaluation principal et secondaires à la demande d'organismes de réglementation (Food and Drug Administration [FDA] et Agence européenne des médicaments [EMA]), afin de confirmer la validité et l'amplitude des effets du traitement. Malgré ces limites, l'essai NETTER-1 fait état d'un bénéfice remarquable du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate, comparativement à l'octréotide LAR, associé à l'allongement significatif de la SSP sur les plans statistique et clinique chez les patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen positive au récepteur de la somatostatine. Une tendance comparable est également observée pour la SG. Toutefois, au moment de l'analyse intermédiaire, la SG médiane n'avait pas été atteinte, et le rapport de risques n'atteignait pas le niveau de signification statistique. Compte tenu du caractère incomplet de ces données, le CEEP conclut à l'incertitude du bénéfice procuré par ¹⁷⁷Lu-Dotatate en ce qui concerne la SG.

Le CEEP a également abordé la question de l'évolution de la maladie chez les patients traités par l'octréotide LAR lors de l'essai NETTER-1, et mentionne qu'une proportion importante de patients des deux groupes de l'étude avait reçu un traitement par voie générale autre qu'un ASS. D'après le groupe d'orientation clinique (GOC), compte tenu de l'accès limité au ¹⁷⁷Lu-Dotatate, il serait raisonnable de proposer ce traitement dans le cadre d'une prise en charge de troisième intention et au-delà. Le Comité partage cette opinion. L'accès à ¹⁷⁷Lu-Dotatate pourrait notamment être limité par le fait que le médicament doit être administré dans des centres spécialisés, et qu'en cas d'évolution de la maladie au cours d'un traitement par un ASS, il semble raisonnable d'avoir recours à un autre schéma thérapeutique avant d'amorcer le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate, compte tenu des facteurs qui en limitent l'accès.

Le CEEP a examiné le profil d'innocuité de ¹⁷⁷Lu-Dotatate et note la fréquence accrue d'EI de grades 3 et 4 chez les patients ayant reçu ce médicament par rapport à ceux traités par l'octréotide LAR. Les EI de grades 3 et 4 les plus fréquents étaient les troubles gastro-intestinaux et sanguins. Dans l'ensemble, le CEEP a établi qu'une surveillance appropriée permettrait de prendre en charge les effets secondaires du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Il a également abordé la question de la QV, évaluée dans l'essai NETTER-1, qui compare les deux groupes à l'étude sur le plan du temps écoulé avant que celle-ci ne se détériore. Il note que ce laps de temps est significativement plus long pour le groupe traité par ¹⁷⁷Lu-Dotatate que pour le groupe témoin dans les domaines de la QV de l'état de santé général, du fonctionnement physique, du fonctionnement social, de la diarrhée, de la douleur, de l'image corporelle, des inquiétudes liées à la maladie et de la fatigue. On ignore cependant si les différences observées sont pertinentes sur le plan clinique. En général, le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate ne semble pas entraîner de détérioration de la QV comparativement à l'octréotide LAR. Le CEEP conclut donc au bénéfice clinique net de ce traitement, comparativement à l'octréotide LAR, chez les

patients atteints d'une TNE évolutive de l'intestin moyen, compte tenu de l'allongement significatif de la SSP sur le plan clinique et statistique, du profil de toxicité maîtrisable du médicament et de la non-détérioration de la QV, tels qu'observés dans l'essai NETTER-1.

Le CEEP a également délibéré sur les résultats de l'étude ERASMUS, une étude de phase I/II, non randomisée et non comparative, qui a évalué le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate au sein d'une population plus vaste de patients atteints de TNE-GEP (c.-à-d. ne se limitant pas aux TNE de l'intestin moyen), et qui a inclus des cas de TNE de l'intestin primitif antérieur ou postérieur. Les résultats de cette étude semblent, dans l'ensemble, concorder avec ceux de l'essai NETTER-1. Le Comité a également discuté des conclusions du GOC, selon lesquelles il serait raisonnable d'étendre le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate à d'autres TNE, y compris celles touchant l'intestin antérieur et postérieur, au vu des constatations de l'étude ERASMUS et du mode d'action du médicament (plausibilité biologique) puisque le bénéfice clinique est peu susceptible de varier en fonction du siège anatomique des TNE positives pour les récepteurs de la somatostatine. Le CEEP note toutefois que l'absence de traitement comparateur et de plan d'analyse statistique dans l'étude ERASMUS rend difficiles l'interprétation des résultats et la possibilité d'en tirer des conclusions au sujet de l'innocuité et de l'efficacité du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate dans la population plus large des cas de TNE-GEP. Le mode d'action du médicament fournit un fondement raisonnable pour déterminer le bénéfice potentiel du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate chez les patients atteints d'une TNE de l'intestin antérieur ou postérieur, mais il ne peut servir à l'extrapolation de résultats importants tels que la SG, la SSP et la QV. Le CEEP ne peut donc conclure au bénéfice clinique net de ce traitement chez les patients atteints d'une TNE évolutive de l'intestin antérieur ou postérieur.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté des commentaires transmis par le demandeur, qui s'oppose à la décision prise lors de cette recommandation de ne pas rembourser ¹⁷⁷Lu-Dotatate chez les patients atteints d'une TNE évolutive de l'intestin antérieur ou postérieur. Le demandeur indique que la sous-population de patients présentant une TNE de l'intestin moyen représente la plus vaste sous-population de cas de TNE-GEP et que les résultats observés dans l'essai NETTER-1 concernant cette sous-population peuvent raisonnablement être extrapolés à la population plus large des cas de TNE-GEP. Il note également que les raisons suivantes justifient l'extrapolation des résultats de l'essai NETTER-1 : les sous-populations sont trop petites pour permettre la réalisation d'essais contrôlés, les tumeurs en cause correspondent au type le plus prévalent de TNE-GEP et elles dérivent d'un même type cellulaire qui surexprime les récepteurs de la somatostatine. Le CEEP note par ailleurs que la rétroaction du demandeur et des groupes de défense des intérêts des patients indique que, par sa recommandation, on refuserait l'accès au ¹⁷⁷Lu-Dotatate à un grand nombre de patients atteints d'une TNE-GEP qui pourraient éventuellement tirer profit de ce traitement.

Le CEEP a indiqué que dans l'essai NETTER-1, on a uniquement admis des patients présentant une TNE de l'intestin moyen et que les données requises pour mieux comprendre le contexte de la population plus large de cas de TNE se fondent sur les résultats d'une étude de phase I/II, non randomisée et non comparative (ERASMUS) dépourvue de plan statistique, et qui a évalué le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate dans la population plus large de cas de TNE-GEP. Le Comité précise que le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate pourrait induire une réponse antitumorale des TNE de l'intestin antérieur et postérieur, mais il réitère son manque de confiance à l'égard du bénéfice clinique net procuré par ce traitement chez les patients atteints d'une TNE de l'intestin antérieur ou postérieur, en raison de la portée limitée des données probantes tirées de cette étude non randomisée et non comparative. Il ajoute que le mode d'action du médicament fournit un fondement raisonnable pour déterminer le bénéfice potentiel du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate chez les patients présentant une TNE de l'intestin antérieur ou postérieur; mais qu'il ne peut servir à extrapoler des résultats d'importance comme la SG, la SSP et la QV.

Par ailleurs, le CEEP a pris en compte le fait que des essais comparatifs randomisés ont été menés, ou sont en cours, pour évaluer le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate et le comparer à d'autres traitements chez des patients atteints d'autres TNE-GEP, y compris celles touchant l'intestin antérieur et postérieur. Il note que les données récentes provenant d'essais cliniques comparant ¹⁷⁷Lu-Dotatate aux autres traitements pertinents actuellement offerts au Canada aux patients atteints d'une TNE évolutive de l'intestin antérieur ou postérieur pourraient servir de fondement à la présentation d'une nouvelle demande de remboursement auprès du PPEA, si elles apportaient des renseignements sur l'efficacité comparative des traitements en ce qui a trait à des paramètres importants du point de vue décisionnel, comme la SSP, la SG et la QV.

Pour finir, le CEEP a discuté de la rétroaction transmise par le demandeur voulant que l'indication approuvée par Santé Canada s'applique à la population plus large de TNE-GEP. Le rôle des organismes de réglementation, comme Santé Canada, se limite à l'évaluation de l'innocuité et de l'activité d'un médicament. Le CEEP souligne que son propre rôle, en sa qualité d'organe d'évaluation des technologies de la santé, est de déterminer le bénéfice clinique net d'un traitement relativement à des comparateurs et en tenant compte d'autres facteurs, dont le rapport coût/efficacité, les perspectives des patients et les données probantes cliniques; une décision qui s'appuie en grande partie sur la robustesse de ces dernières.

Le CEEP considère que la comparaison avec l'octréotide LAR effectuée dans l'essai NETTER-1 est raisonnable, compte tenu du contexte, mais il note également qu'il existe d'autres traitements pertinents avec lesquels ¹⁷⁷Lu-Dotatate devrait être comparé. Il a

discuté des résultats de comparaisons de traitements indirectes (CTI), fournies par le demandeur, dont une comparaison mixte de traitements regroupant la comparaison entre le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate à l'octréotide et à l'évérolimus dans la prise en charge des TNE gastro-intestinales (TNE-GI), et une CTI appariée et ajustée comparant le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate à un placebo, à l'évérolimus et au sunitinib dans la prise en charge de TNE pancréatiques (TNE-P). Après évaluation critique des comparaisons de traitements indirectes, le Comité, en accord avec l'équipe du PPEA responsable de l'évaluation méthodologique, note que l'hétérogénéité substantielle entre les études retenues, les populations de patients et le nombre d'hypothèses formulées dans les analyses rendent les résultats peu fiables et incertains, ce qui ne permet pas de comparer l'efficacité du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate à celle des comparateurs pertinents.

Le CEEP a examiné les commentaires transmis par un groupe de défense des intérêts des patients qui indiquent que ceux-ci accordent de l'importance aux options de traitement permettant de retarder l'évolution de la maladie, d'en maîtriser les symptômes et d'améliorer la QV. Les patients ayant répondu à la demande de rétroaction représentent notamment la population plus large des cas de TNE-GEP. La majorité des patients ayant transmis des commentaires avait déjà reçu un traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Ces patients ont indiqué que ce traitement avait permis de ralentir l'évolution de leur maladie sans avoir de répercussions négatives sur leur QV, et que ses effets secondaires étaient tolérables. Les patients ont également mentionné que le traitement était plus supportable que la longue période de convalescence suivant la chirurgie ou les effets secondaires handicapants de la chimiothérapie. La plupart des répondants traités par ¹⁷⁷Lu-Dotatate ont eu accès au traitement par l'intermédiaire d'un essai clinique ou l'ont reçu à l'étranger et l'ont payé de leur poche. Le Comité estime, dans l'ensemble, que le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate répond à des valeurs des patients dans le sens où il offre une option thérapeutique efficace qui retarde l'évolution de la maladie, est associé à des effets secondaires maîtrisables et n'entraîne pas de détérioration notable de la QV.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a pris note des observations du groupe de défense des intérêts des patients indiquant que la recommandation initiale est trop restrictive et que, d'après les réponses transmises par la majorité des répondants (n = 53) déjà traités par ¹⁷⁷Lu-Dotatate, ceux-ci appuient l'emploi de ce médicament dans la population plus large des cas de TNE-GEP. Le Comité a grandement apprécié les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients et considère qu'il est nécessaire de trouver des options de traitement plus efficaces pour la prise en charge des TNE-GEP évolutives, y compris celles de l'intestin antérieur ou postérieur. Il rappelle qu'il s'appuie sur son cadre de délibération pour prendre ses décisions et il a peu d'espoir que l'ensemble des données probantes portant sur la population plus large de cas de TNE-GEP (y compris les tumeurs de l'intestin antérieur ou postérieur) démontre que le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate améliore les résultats ayant un poids décisionnel important, comme la SSP, la SG et la QV, comparativement aux autres options de traitement. Le Comité a le sentiment que les données sont insuffisantes pour confirmer que le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate permet d'atteindre les principaux résultats auxquels les patients accordent de l'importance.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate comparativement à l'octréotide LAR dans la population de patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen, en s'appuyant sur l'évaluation économique du demandeur et l'analyse du groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Le Comité partage l'avis du GOE selon lequel il est difficile d'estimer le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) global du traitement chez cette population de patients. L'estimation de la limite inférieure du RCED fournie par le GOE ne peut pas être considérée comme rentable et il n'a pas été possible d'en estimer la limite supérieure à cause de l'incertitude associée aux données sur l'efficacité clinique ayant servi à la réalisation de l'analyse économique. Le GOE n'a pas été en mesure d'explorer d'autres options concernant la durée de l'effet du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Par conséquent, le bénéfice à long terme de ce traitement est entaché d'une grande incertitude. Les facteurs ayant eu l'influence la plus forte sur le cout différentiel sont les couts liés au médicament, les couts liés à l'administration et l'horizon temporel. Les facteurs ayant eu la plus grande influence sur l'effet clinique différentiel sont l'horizon temporel et les utilités postprogression. D'après l'analyse de la limite inférieure du RCED effectuée par le GOE, le CEEP conclut qu'au prix soumis, le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate ne peut pas être considéré comme rentable et qu'une réduction substantielle de son prix sera nécessaire pour amener le rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. Le Comité conclut que les estimations du rapport cout/efficacité présentent un fort degré d'incertitude.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a discuté de la rétroaction présentée par le demandeur qui note qu'il est inexact d'affirmer que les estimations du rapport cout/efficacité sont très incertaines. L'évaluation économique soumise présente un certain nombre de limites, comme le souligne le rapport d'orientation économique du PPEA. Le CEEP indique que le suivi dans l'essai NETTER-1 était de courte durée et qu'une grande partie du bénéfice estimé du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate est cumulée dans les parties extrapolées des courbes de survie. En outre, le Comité réaffirme que le GOE n'a pas pu explorer d'autres options concernant la durée de l'effet du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate et qu'en conséquence, le bénéfice thérapeutique à long terme est incertain. Il réaffirme le fort degré d'incertitude associé aux estimations du rapport cout/efficacité. Dans l'ensemble, le CEEP maintient que le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate ne peut pas être considéré comme rentable et qu'une réduction substantielle de son prix sera nécessaire pour amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable.

Le CEEP note, par ailleurs, que le GOE n'a pas fourni ses propres estimations pour ce qui est des analyses secondaires comparant les traitements par ¹⁷⁷Lu-Dotatate et l'évérolimus, dans le cas des TNE-GI, et des traitements par ¹⁷⁷Lu-Dotatate, l'évérolimus et le sunitinib dans celui des TNE-P. Il indique qu'à cause des limites importantes d'ordre méthodologique et des hypothèses entourant les estimations de l'effet clinique visant à éclairer ces analyses, le GOE n'a pas pu conduire d'autres analyses permettant de déterminer avec confiance une meilleure estimation pour ces comparaisons. Les estimations du demandeur ne prennent pas en compte le fait que l'évérolimus et le sunitinib seront offerts en tant que médicaments génériques et que, par conséquent, dans ce cas, les RCED seront probablement supérieurs.

Le CEEP a examiné les facteurs susceptibles d'influencer la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation conditionnelle du remboursement du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate dans la prise en charge des TNE de l'intestin moyen qui évoluent. Il note que le GCP a demandé des confirmations au sujet de la population de patients admissibles à ce traitement. Le GCP a également demandé des conseils sur la pertinence de reprendre le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. L'essai NETTER-1 ne fournit pas de données à ce sujet; cependant, le Comité considère qu'en raison des problèmes d'accès à d'autres traitements, les cliniciens pourraient envisager de traiter de nouveau les patients après l'administration des quatre doses totales de ¹⁷⁷Lu-Dotatate pour prévenir l'évolution de la maladie. Le Comité a également discuté de la demande de conseils présentée par le GCP concernant la séquence appropriée d'administration des analogues de la somatostatine, de l'évérolimus et du ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Il indique que l'accès au ¹⁷⁷Lu-Dotatate pourrait être un facteur déterminant dans la séquence des autres traitements offerts à cette population de patients, mais que la séquence optimale des traitements est inconnue. Par conséquent, le CEEP n'a pas été en mesure de formuler de recommandation à cet égard, en s'appuyant sur des données probantes.

Le CEEP mentionne l'incertitude supplémentaire entourant la faisabilité de l'adoption au regard de l'utilisation des ressources liées à l'administration des perfusions et à l'infrastructure nécessaire pour mettre en œuvre le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Il prend note de la période d'attente potentiellement longue et variable pour obtenir le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate et de l'utilisation des ressources associées à ce traitement. Il a notamment pris en compte les examens d'imagerie supplémentaires requis ainsi que les hospitalisations des patients. En outre, le Comité a discuté de la complexité du protocole de traitement sur le plan du moment d'administration de la solution d'acides aminés et de l'octréotide LAR. Il a aussi pris en compte le financement des produits radiopharmaceutiques, qui diffère d'une province à une autre, et le fait que certains patients pourraient devoir être aiguillés vers d'autres provinces pour recevoir le traitement par ces produits, ce qui augmenterait les temps d'attente et les problèmes d'accès. Le CEEP et le GCP indiquent que les produits radiopharmaceutiques seraient fournis par l'entremise de services de médecine nucléaire et préparés par des technologues spécialisés en médecine nucléaire ou des radiopharmaciens (pharmaciens spécialisés en médecine nucléaire). Ces produits seraient administrés par des spécialistes en médecine nucléaire dans certains centres et par des radiooncologues dans d'autres centres. Le GCP note que l'administration de ¹⁷⁷Lu-Dotatate pourrait être limitée aux centres spécialisés, dotés de l'infrastructure nécessaire pour manipuler, préparer et administrer le médicament de manière sûre. Un nombre important de ressources supplémentaires et une coordination accrue des programmes de médecine nucléaire et des centres de cancérologie seront nécessaires pour assurer l'administration et la surveillance du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. D'une manière générale, le CEEP exprime sa vive préoccupation quant à la capacité des provinces et des territoires à mettre en œuvre ce traitement.

Pour finir, le CEEP a examiné l'importante sous-estimation de l'impact budgétaire présenté, attribuable à une sous-estimation substantielle de la part de marché du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Compte tenu du bénéfice clinique important associé à ce traitement, son adoption sera vraisemblablement plus grande que prévu dans l'analyse présentée et le traitement supplantera sans doute d'autres schémas thérapeutiques offerts. Le Comité indique que, dans l'ensemble, l'impact budgétaire du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate serait important.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Carcinoid Neuroendocrine Tumor Society of Canada (CNETS Canada);
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- le groupe de défense des intérêts des patients (CNETS Canada);
- le GCP;
- le demandeur, Advanced Accelerator Applications.

La recommandation initiale du CEEP visait le remboursement du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate (Lutathera) chez les patients adultes atteints d'une TNE exprimant des récepteurs de la somatostatine, inopérable et ayant évolué au cours d'un traitement par un analogue de la somatostatine, sous réserve des conditions suivantes :

- amélioration du rapport cout/efficacité du traitement pour atteindre un niveau acceptable;
- démonstration de la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire);
- capacité des provinces et des territoires à mettre en place l'infrastructure requise pour la mise en œuvre du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate.

Le CEEP ne recommande pas le remboursement du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate chez les patients atteints d'une TNE de l'intestin antérieur ou postérieur, exprimant des récepteurs de la somatostatine, inopérable et évolutive.

Les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale du CEEP indiquent que le GCP l'appuie, que le demandeur n'y est favorable qu'en partie et que le groupe de défense des intérêts des patients ne l'a pas acceptée.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de ¹⁷⁷Lu-Dotatate (Lutathera) dans le traitement des TNE-GEP inopérables qui expriment des récepteurs de la somatostatine, y compris les tumeurs touchant l'intestin primitif antérieur, moyen ou postérieur, chez des adultes dont la maladie a progressé.

Étude retenue : un essai comparatif randomisé de phase III

La revue systématique du PPEA inclut l'essai clinique en cours de phase III, NETTER-1, qui est un essai ouvert à répartition aléatoire, mené dans 41 centres répartis dans 8 pays. Cet essai évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate comparativement à une forte dose d'octréotide LAR, chez des patients atteints d'une TNE-GEP de l'intestin moyen (qui désigne le jéjuno-iléon et le côlon proximal) exprimant le récepteur de la somatostatine.

Les patients admissibles ont été répartis au hasard selon un rapport 1:1 pour recevoir soit ¹⁷⁷Lu-Dotatate, soit l'octréotide LAR à forte dose; avant la randomisation, la population de patients a été stratifiée en fonction du score de fixation de l'Octreoscan par la tumeur (grades 2, 3 et 4) à la scintigraphie confirmant l'expression des récepteurs de la somatostatine et de la durée de traitement par l'octréotide à une dose constante (≤ 6 mois ou > 6 mois).

Le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate comporte l'administration de quatre doses de 7,4 GBq (200 mCi) par perfusion intraveineuse de 30 minutes, toutes les huit semaines, ce qui équivaut à une radioactivité cumulée de 29,6 GBq (800 mCi), à moins que des effets toxiques inacceptables surviennent, qu'une progression de la maladie soit découverte lors des examens d'imagerie et confirmée par un service ou comité central, ou que le patient ne soit pas en mesure ou refuse d'adhérer aux procédures de l'essai, qu'il retire son consentement ou qu'il soit décédé. En plus du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate, les patients affectés au groupe expérimental ont reçu le traitement symptomatique optimal, en association avec l'octréotide LAR (30 mg), administré par voie intramusculaire dans les 24 heures suivant chaque perfusion de ¹⁷⁷Lu-Dotatate, puis une fois par mois, au terme des quatre perfusions de ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Les patients traités par ¹⁷⁷Lu-Dotatate ont reçu simultanément une solution d'acides aminés administrée par voie intraveineuse, à des fins de protection rénale. Le groupe témoin a reçu une dose élevée (60 mg) d'octréotide LAR par voie intramusculaire, toutes les quatre semaines. Dans les deux groupes, les patients ont reçu l'octréotide LAR à quatre semaines d'intervalle, jusqu'à l'analyse finale du principal critère d'évaluation et, après cette analyse, pendant une durée maximale de 72 semaines depuis la répartition aléatoire, sauf en cas d'évolution de la maladie ou de décès. Le protocole n'autorisait pas la permutation des patients; toutefois, pour des raisons éthiques, les patients dont la maladie avait évolué pouvaient recevoir d'autres traitements en dehors de l'essai, y compris ¹⁷⁷Lu-Dotatate.

La revue du PPEA fournit également des données contextuelles sur une étude non randomisée (ERASMUS), ainsi que sur des comparaisons de traitements indirectes (CTI) présentées entre ¹⁷⁷Lu-Dotatate et d'autres comparateurs pour les sous-groupes de TNE-GI et de TNE-P.

Population étudiée : patients présentant une tumeur neuroendocrine de l'intestin moyen exprimant le récepteur de la somatostatine

Les principaux critères d'admissibilité à l'essai clinique étaient les suivants : progression de la maladie (version 1.1 des critères RECIST) détectée par tomographie par émission de positons ou imagerie par résonance magnétique pendant une période maximale de trois ans au cours d'un traitement ininterrompu par l'octréotide LAR à une dose de 20 mg à 30 mg toutes les trois à quatre semaines, pendant au moins 12 semaines avant la répartition aléatoire; indice de performance de Karnofsky au moins égal à 60; tumeur bien différenciée, définie par un indice Ki67 de 20 % ou inférieur; expression des récepteurs de la somatostatine dans toutes les lésions cibles (confirmée par un examen central indépendant en insu [ECII]); le degré d'expression étant déterminé par la lésion captant le plus le radiotracer à la scintigraphie planaire des récepteurs de la somatostatine (OctreoScan) au cours des 24 semaines précédant la répartition aléatoire. Les patients ayant reçu > 30 mg d'octréotide LAR dans les 12 semaines précédant la répartition aléatoire, ou qui avaient subi à un moment quelconque une radiothérapie interne vectorisée, ont été exclus de l'essai.

Au total, 229 patients ont été répartis au hasard dans le cadre de l'essai NETTER-1. L'âge médian des patients était de 64 ans et pour la plupart, ils étaient de race blanche (82 %), affichaient un score moyen de performance de Karnofsky d'environ 88 %, présentaient des tumeurs primitives localisées dans l'iléon (73 %), ainsi que des métastases au foie (83 %), dans les ganglions lymphatiques (62 %) ou les deux (en général, dans le mésentère ou le rétropéritoine). Dans les deux groupes de traitement, la majorité des patients présentait des tumeurs considérées comme étant de faible grade selon l'indice de prolifération Ki67 (66 % dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et 72 % dans le groupe témoin) et de grade le plus élevé selon le niveau de fixation du radiotracer de la somatostatine dans la tumeur (grade 4 : 61 % dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et 59 % dans le groupe témoin). La plupart des patients avaient déjà subi une résection chirurgicale (80 % dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate, 82 % dans le groupe témoin); et une proportion importante avait reçu un traitement à action générale autre qu'un analogue de la somatostatine (41 % dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate, 45 % dans le groupe témoin).

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement de la SSP significatif sur le plan statistique et clinique; données sur la SG incomplètes

Le CEEP a examiné la SSP évaluée par un ECII, qui constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai, ainsi que la SG, la QV et l'innocuité, en tant que critères d'évaluation secondaires.

Au moment de l'analyse principale de l'efficacité, 91 événements liés à la SSP avaient eu lieu : 23 dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et 68 dans le groupe témoin. La SSP médiane n'avait pas pu être établie encore dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et elle était de 8,4 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 50,0 à 76,8) dans le groupe témoin. Le rapport des risques instantanés (RRI) relatif à la SSP, déterminé par l'ECII, était de 0,21 (IC à 95 % de 0,13 à 0,33; $p < 0,001$), ce qui dénote un allongement de ce paramètre statistiquement significatif (ou une réduction de 79 % du risque de survenue d'un événement lié à la SSP) dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate, comparativement au groupe témoin. La correction des données erronées a eu peu de conséquences sur le RRI (RRI = 0,18; IC à 95 % de 0,11 à 0,29; $p < 0,0001$), et les résultats sont demeurés statistiquement significatifs en faveur du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate comparativement au traitement témoin. Les résultats des analyses exploratoires des sous-groupes en fonction des caractéristiques initiales démontrent un bénéfice constant du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate par rapport au témoin, avec une fourchette de valeurs de RRI (effet du traitement) allant de 0,14 à 0,24, sans que les limites supérieures des IC n'atteignent la valeur de 1.

Le principal critère d'évaluation a atteint le niveau de signification statistique dès l'analyse principale. Par conséquent, les critères secondaires correspondant au taux de réponse objective (TRO) et à la SG ont fait l'objet d'analyses séquentielles en bonne et due forme. Au moment de l'analyse principale de l'efficacité (analyse intermédiaire de la SG), et avant les corrections apportées aux données, un RRI de 0,40 (IC à 95 % de 0,21 à 0,77; $p = 0,004$) a été obtenu sans atteindre le niveau de signification statistique défini au préalable par la fonction de dépense du risque alpha avec des bornes de type O'Brien-Fleming ($p = 0,0085$). Une analyse intermédiaire de la SG corrigée a produit un RRI de 0,46 (IC à 95 % de 0,25 à 0,83; $p < 0,0083$) en se fondant sur 48 décès : 17 dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et 31 dans le groupe témoin. Une mise à jour de l'analyse exploratoire de la SG a été réalisée après la survenue de 71 décès; la SG médiane n'était toujours pas atteinte dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et était de 27,4 mois dans le groupe témoin (RRI = 0,54; IC à 95 % de 0,33 à 0,86). L'analyse finale de la SG est prévue après la survenue de 158 décès.

Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale du CEEP, le demandeur souligne que, bien que les données de SG soient incomplètes, un bénéfice statistiquement significatif a été établi lors de l'analyse intermédiaire corrigée (RRI = 0,46; IC à 95 % de 0,25 à 0,83; $p < 0,0083$).

L'équipe chargée de l'évaluation méthodologique a indiqué que lors de sa revue, elle avait prié le demandeur de préciser si la valeur de p dans l'analyse intermédiaire corrigée de la SG était considérée comme statistiquement significative. Le demandeur a confirmé

que la valeur de p à l'analyse intermédiaire corrigée était de 0,0083 (test de Mantel-Haenszel non stratifié) et que le seuil prédéfini était de 0,0085 % = 0,000085. Comme la valeur de p est supérieure à ce seuil, le test n'a pas été considéré comme significatif.

Résultats rapportés par les patients : temps écoulé avant la détérioration de la QV dans certains domaines significativement plus long dans le groupe ^{177}Lu -Dotatate que dans le groupe témoin

À la date limite de collecte des données du 30 juin 2016, le temps écoulé avant la détérioration de la QV (variation de ≥ 10 points par rapport au score initial) était significativement plus long dans le groupe ^{177}Lu -Dotatate que dans le groupe témoin pour ce qui est de domaines de la QV comme l'état de santé général : 2,27 mois (RRI = 0,41; IC à 95 % de 0,24 à 0,69; $p < 0,001$); le fonctionnement physique : 13,7 mois (RRI = 0,52; IC à 95 % de 0,30 à 0,89; $p = 0,015$); le fonctionnement social : impossible d'estimer, car la médiane n'a pas été atteinte dans le groupe ^{177}Lu -Dotatate (RRI = 0,58; IC à 95 % de 0,35 à 0,96; $p = 0,03$); la diarrhée : non estimable car la médiane n'a pas été atteinte dans les deux groupes de traitement (RRI = 0,47; IC à 95 % de 0,26 à 0,85; $p = 0,011$); la douleur : 3,7 mois (RRI = 0,57; IC à 95 % de 0,34 à 0,94; $p = 0,025$); l'image corporelle : impossible d'estimer, car la médiane n'a pas été atteinte dans le groupe témoin (RRI = 0,43; IC à 95 % de 0,23 à 0,80; $p = 0,006$); les inquiétudes liées à la maladie : 5,8 mois (RRI = 0,57; IC à 95 % de 0,36 à 0,91; $p = 0,018$) et la fatigue : 0,9 mois (RRI = 0,62; IC à 95 % de 0,42 à 0,96; $p = 0,030$).

Les limites de l'analyse de la QV incluent le manque d'ajustement en raison de comparaisons multiples (ce qui soulève la possibilité d'une erreur de type I), l'incertitude quant à l'importance clinique de certains des résultats statistiquement significatifs et les préoccupations liées à la fiabilité des estimations obtenues, compte tenu des faibles nombres de patients à risque dans les deux groupes de traitement pour la plupart des moments d'évaluation (pour toutes les échelles de domaines).

Innocuité : EI de grades 3 et 4 plus fréquents dans le groupe ^{177}Lu -Dotatate

À l'analyse principale des données collectées jusqu'au 24 juillet 2015, des EI tous grades confondus s'étaient produits chez 95 % des patients en traitement par ^{177}Lu -Dotatate et chez 86 % de ceux recevant le traitement témoin. Les EI jugés par les investigateurs comme étant liés au traitement à l'étude se sont produits à une fréquence plus élevée (86 %) dans le groupe ^{177}Lu -Dotatate que dans le groupe témoin (31 %). Les EI graves dus au traitement ont aussi été plus fréquents dans le groupe ^{177}Lu -Dotatate (9 % contre 1 % dans le groupe témoin). Les taux d'abandon du traitement liés à des EI dus au traitement sont de 5 % dans le groupe ^{177}Lu -Dotatate et de 0 % dans le groupe témoin.

Les EI les plus courants observés dans les groupes de traitement sont les troubles gastro-intestinaux; cependant, les nausées et les vomissements sont significativement plus fréquents chez les patients traités par ^{177}Lu -Dotatate, touchant respectivement 59 % et 47 % d'entre eux, contre 12 % et 10 % chez les patients du groupe témoin. La majorité de ces événements est de faible gravité; ils ont été causés par les perfusions d'acides aminés administrées en même temps que le ^{177}Lu -Dotatate. La fréquence des EI de grades 3 et 4 est également supérieure dans le groupe ^{177}Lu -Dotatate (41 %) comparativement au groupe témoin (33 %). À noter que les événements hématologiques de grades 3 et 4 n'ont été observés que dans le groupe ^{177}Lu -Dotatate : la lymphopénie (9 %), la thrombopénie (2 %) et la neutropénie (1 %). La présence d'un syndrome myélodysplasique (SMD), EI d'intérêt spécial, a été soupçonnée chez un patient ayant des antécédents de gammopathie monoclonale, ayant subi une biopsie de moelle osseuse et présentant d'importantes cytopénies concordant avec la présence d'un SMD.

Limites : liées à la mise en œuvre de l'essai, à la collecte des données et à leur analyse inappropriée

L'essai NETTER-1 présente plusieurs limites relevant de problèmes touchant la mise en œuvre de l'essai, la collecte des données, ainsi que le choix des méthodes d'analyse. Ces limites sont considérées comme significatives pour ce qui est de leur incidence possible sur la validité interne de l'essai et ont donné lieu à la réalisation de nouvelles analyses de données corrigées, au choix de méthodes d'analyse plus rigoureuses et à l'exécution de plusieurs analyses de sensibilité. Les nouvelles analyses ont confirmé la validité de l'effet important et statistiquement significatif de ^{177}Lu -Dotatate par rapport à l'octréotide LAR constaté lors de l'analyse principale du critère d'évaluation principal. Parmi les autres limites relevées, citons l'admission limitée aux patients atteints de TNE-GEP de l'intestin moyen et l'absence d'évaluation de l'efficacité du traitement par ^{177}Lu -Dotatate chez les patients atteints d'autres types de TNE-GEP (intestin antérieur ou postérieur) et de TNE-GEP localisées ailleurs (pancréas, poumons). Par ailleurs, le recours à un essai ouvert, dans lequel les patients sont informés du traitement qu'ils reçoivent, influence le compte rendu des résultats observés par ces derniers en favorisant le groupe ayant reçu le traitement expérimental.

Étude ERASMUS : le CGP a relevé une étude pertinente de phase I/II, ouverte et non randomisée (étude ERASMUS), qui évalue l'innocuité et l'efficacité du traitement par ^{177}Lu -Dotatate chez des patients atteints de TNE-GEP exprimant le récepteur de la somatostatine, ce qui englobe plusieurs types de tumeurs, dont les TNE-P, les TNE de l'intestin moyen, dont les TNE bronchiques, les TNE de l'intestin moyen et les TNE de l'intestin postérieur. On a recruté à cette étude 1 214 patients de janvier 2000 à décembre 2012, et son principal critère d'évaluation était le TRO. Ce taux était de 41,2 % (IC à 95 % de 37,2 à 45,2), la SSP médiane était de 28,0 mois (IC à 95 % de 25,0 à 30,3), et la SG médiane de 64,6 mois (IC à 95 % de 57,0 à 73,8). Les investigateurs ont conclu au bénéfice du traitement par ^{177}Lu -Dotatate chez les patients atteints de TNE-GEP. Même si l'étude ERASMUS donne à penser que ce traitement peut être efficace dans la prise en charge de nombreux sous-types de TNE-GEP,

il faut faire preuve de prudence dans l'interprétation des résultats, au vu de l'absence de comparateur de référence et de plan d'analyse statistique qui en limite la portée.

Données relatives aux comparateurs : efficacité comparative non établie entre le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate et les comparateurs pertinents

La comparaison avec l'octréotide LAR dans l'essai NETTER-1 est jugée raisonnable dans ce contexte; cependant, le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate aurait dû être comparé à d'autres traitements pertinents. Le demandeur a fourni des comparaisons de traitements indirectes, dont une comparaison mixte de traitements comparant ¹⁷⁷Lu-Dotatate à l'octréotide et à l'évérolimus dans la prise en charge des TNE-GI, et une comparaison indirecte par paire ajustée comparant ¹⁷⁷Lu-Dotatate à un placebo, à l'évérolimus et au sunitinib dans la prise en charge des TNE-P. Les résultats de la comparaison mixte de traitements montrent qu'il n'y a pas de différences significatives entre le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate et les comparateurs pertinents sur le plan de la SSP et de la SG. En outre, l'analyse de la comparaison appariée et ajustée démontre la supériorité du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate par rapport à l'évérolimus, au sunitinib et au placebo pour ces deux paramètres. L'équipe chargée de la méthodologie a relevé plusieurs limites dans les analyses, notamment l'hétérogénéité substantielle des études choisies et des populations de patients ainsi que le nombre d'hypothèses formulées qui rendent les résultats très peu fiables et incertains. Pour conclure, ces analyses n'ont pas permis d'établir l'efficacité comparative du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate et de comparateurs pertinents.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'autres traitements plus efficaces pour retarder la progression de la maladie

Les TNE constituent un groupe hétérogène peu commun de néoplasmes malins qui prennent naissance dans les cellules neuroendocrines, réparties un peu partout dans l'organisme. Ces tumeurs se forment le plus souvent dans le tractus gastro-intestinal (48 %), les poumons (25 %) et le pancréas (9 %), mais elles peuvent toucher également, bien que rarement, de nombreux autres sièges, comme les seins, la prostate, le thymus et la peau. Les TNE peuvent aussi être classées selon leur site embryologique d'origine : intestin primitif antérieur (thymus, œsophage, poumons, estomac, duodénum, pancréas), intestin primitif moyen (appendice, jéjunum, iléon, cæcum, côlon ascendant), et intestin primitif postérieur (segment distal de l'intestin et rectum). Elles peuvent ou non être fonctionnelles selon qu'elles sécrètent ou non des hormones. En outre, plus de 90 % des TNE-GEP expriment une forte concentration de récepteurs de la somatostatine. Les traitements actuels comprennent la chirurgie, l'administration d'ASS, les traitements ciblés (p. ex., l'évérolimus, le sunitinib), le traitement isotopique ou radiothérapie interne vectorisée et la chimiothérapie cytotoxique, utilisée plus rarement. Bien que les TNE-GEP métastatiques soient relativement indolentes de par leurs caractéristiques biologiques, la SG à cinq ans des patients est d'environ 50 %. Il s'avère donc nécessaire de trouver d'autres options thérapeutiques plus efficaces, qui offrent une maîtrise prolongée de la maladie et des effets secondaires maîtrisables sans nuire à la QV.

Commentaires de cliniciens inscrits : aucun

Aucun clinicien n'a transmis de commentaires dans le cadre de la présente revue.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de TNE-GEP : Besoin d'options thérapeutiques plus efficaces

Les commentaires de patients provenant de la Carcinoid Neuroendocrine Tumour Society du Canada font état des préoccupations exprimées par les patients atteints de TNE-GEP, notamment QV amoindrie, vitalité réduite et troubles de santé émotionnelle, changements du mode de vie liés à l'alimentation et à l'activité physique, incapacité de travailler et un plus grand investissement de temps et d'argent pour assister aux rendez-vous. Les répondants ont indiqué que les traitements offerts actuellement dans la prise en charge des TNE-GEP sont notamment la chirurgie, les ASS, la chimiothérapie, ainsi que d'autres traitements ne procurant que des bénéfices à court terme. Les répondants étaient des patients atteints de TNE-GEP, y compris des TNE-P et des TNE-GI. On ignore combien de ces patients présentaient une TNE de l'intestin moyen.

Valeurs des patients au sujet du traitement : stopper l'évolution de la maladie, bénéficier d'autres options de traitement, jouir d'une meilleure QV et d'une maîtrise accrue des symptômes

Les répondants ont indiqué qu'ils accordent de l'importance aux traitements qui permettent de ralentir la progression de la maladie, d'améliorer la QV et de maîtriser les symptômes du cancer. La majorité d'entre eux (n = 53) ont signalé avoir déjà reçu un traitement par ¹⁷⁷Lu Dotatate, et parmi ces patients, 94 % ont eu accès au traitement par l'intermédiaire d'un essai clinique ou ont dû se rendre à l'étranger pour le recevoir. Globalement, les patients ont signalé qu'ils sont parvenus à tolérer et à prendre en charge les effets secondaires du traitement tout en étant capables de composer avec des répercussions minimales négatives sur leur QV. Ils ont aussi indiqué que le traitement était plus facile à endurer que la longue période de convalescence suivant la chirurgie (ablation, réduction, résection de la tumeur) ou les effets secondaires handicapants de la chimiothérapie.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyses cout/efficacité et cout/utilité

L'analyse économique présentée comprend trois analyses :

- une analyse principale comparant ¹⁷⁷Lu-Dotatate à l'octréotide LAR dans le traitement des TNE de l'intestin moyen
- une analyse secondaire comparant ¹⁷⁷Lu-Dotatate à l'octréotide LAR et à l'évérolimus dans le traitement des TNE gastro-intestinales
- une analyse secondaire comparant ¹⁷⁷Lu-Dotatate à l'évérolimus et au sunitinib dans le traitement des TNE pancréatiques.

Fondement du modèle économique : modèle à survie partitionnée

Le modèle présenté est un modèle à survie partitionnée de trois états de santé : maladie stable, maladie évolutive et décès. Pour tous les patients, on commence à partir de l'état de santé stable de survie sans progression (SSP). Les passages d'un état de santé à l'état suivant sont unidirectionnels. On a inclus dans la SSP les patients en traitement et ceux non traités.

Les principales sources des données sur l'efficacité sont l'essai NETTER-1 pour les TNE de l'intestin moyen, pour l'analyse principale, et les comparaisons de traitements indirectes (CTI) présentées pour les TNE gastro-intestinales et pancréatiques, pour les analyses secondaires. Les données sur les utilités se fondent sur les utilités recueillies dans les essais NETTER-1 et ERASMUS.

Les couts dont on a tenu compte sont les couts liés au médicament, les couts liés aux médicaments de soutien (notamment acides aminés et octréotide sous-cutané comme médicament de secours), les couts liés à la surveillance et à l'administration, les couts liés aux événements indésirables et les couts liés aux soins de fin de vie.

Couts liés au médicament : cout élevé de ¹⁷⁷Lu-Dotatate

Le prix courant de ¹⁷⁷Lu-Dotatate est de 35 000 \$ par dose de 7,4 GBq (200 mCi), administrée pendant 30 minutes, toutes les huit semaines par injection intraveineuse. Le cout total de quatre doses est de 140 000 \$.

Le prix courant de l'octréotide LAR à 60 mg est de 4 044 \$, par dose de 60 mg, administrée toutes les quatre semaines par injection intramusculaire.

Le prix courant de l'octréotide LAR à 30 mg est de 2 022 \$ par dose injectable.

Le prix courant de l'évérolimus est de 186 \$ à une dose de 10 mg par jour. Le cout total pour 28 jours est de 5 028 \$.

Le prix courant du sunitinib est de 186,46 \$ pour une dose de 37,5 mg par jour. Le cout total pour 28 jours est de 5 220,88 \$.

Estimation de l'effet clinique : incertitude considérable quant aux données sur l'efficacité comparative

Le modèle présenté extrapole les données des essais sur une période de 20 ans et propose deux options pour les courbes de survie paramétriques. Le GOE n'a pas pu conduire des analyses de scénarios visant à évaluer différentes durées de l'effet du traitement ainsi que l'extrapolation de la SG ni modifier le rapport des risques instantanés. De plus, il a été incapable de modifier la proportion ou les types des traitements ultérieurs dans le modèle présenté. Les facteurs qui ont eu une influence sur le cout différentiel sont les couts liés au médicament, les couts liés à l'administration et l'horizon temporel. Les facteurs ayant eu la plus grande influence sur l'effet clinique différentiel sont l'horizon temporel et les utilités postprogression.

Estimation du rapport cout/efficacité : estimation élevée de la limite inférieure au prix demandé; la valeur supérieure ne peut être estimée

L'estimation de la limite inférieure effectuée par le GOE est plus élevée (87 155 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ]) que la meilleure estimation du demandeur (74 828 \$ par AVAQ). Le GOE n'a pas été capable d'estimer la limite supérieure à cause de l'incertitude qui entoure l'efficacité clinique à longue échéance en raison d'une extrapolation à long terme fondée sur un suivi de courte durée ainsi qu'à cause de son incapacité d'explorer d'autres options concernant la durée de l'effet du traitement.

L'estimation de la limite inférieure du RCED effectuée par le GOE se fonde sur les hypothèses suivantes appuyées par le GOC : un horizon temporel de 10 ans, qui reflète adéquatement l'horizon temporel d'une population de patients dont la maladie évolue, comparativement à 20 ans dans le modèle présenté, ainsi que l'hypothèse que 5 % de tous les patients recevraient l'octréotide par voie sous-cutanée, comme traitement de secours, comparativement aux 40 % hypothétiques proposés dans le modèle présenté.

Le demandeur a fourni des commentaires à la suite de la recommandation initiale du CCEP, en déclarant qu'il était inexact d'affirmer que l'analyse principale était sujette à une incertitude excessive. Les résultats ont été indiqués pour l'horizon temporel complet ainsi que pour la période sans progression seule. Le GOE a répété le nombre de limites identifiées dans l'analyse principale sur l'intestin

moyen. Notamment, la durée médiane du suivi dans l'essai NETTER-1 a été courte (< 15 mois). Dans le scénario de référence présenté, le demandeur a allongé les estimations relatives à l'efficacité observée jusqu'à un horizon temporel de 20 ans. Une grande partie du bénéfice estimé de ¹⁷⁷Lu-Dotatate est cumulée dans les parties extrapolées des courbes de survie. De plus, la SG médiane n'a pas été atteinte durant l'essai. Comme le modèle présenté ne renferme pas d'analyses de scénarios ni ne donne la possibilité d'explorer la baisse de l'efficacité clinique au fil du temps, le GOE a choisi d'explorer des horizons temporels plus courts plutôt qu'une durée tronquée du bénéfice du traitement. Il s'agit d'une approche substitutive raisonnable pour traiter l'incertitude qui entoure les données. En raison de plusieurs restrictions dans le modèle présenté, le GOE n'a pas pu évaluer d'autres durées de l'effet du traitement ni procéder à une extrapolation de la survie globale. En général, il existe une incertitude considérable quant aux estimations de l'efficacité clinique, notamment pour ce qui est de la durée de l'effet du traitement et pour l'extrapolation à long terme de résultats obtenus dans un laps de temps relativement court.

Le GOE n'a pas pu estimer le RCED pour les analyses secondaires des sous-groupes des TNE gastro-intestinales et des TNE pancréatiques à cause de l'incertitude excessive qui entoure les données sur l'efficacité clinique.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : sous-estimation considérable de l'impact budgétaire

Le GCP a demandé que l'on confirme la population de patients admissible au traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. De plus, il a demandé des indications relativement à la pertinence d'un retraitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. L'essai NETTER-1 n'a pas fourni de données sur la reprise du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate; toutefois, à cause de problèmes d'accès à d'autres traitements, les cliniciens pourraient souhaiter reprendre le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate pour empêcher la progression de la maladie. Par ailleurs, le GCP a demandé des conseils sur la séquence appropriée des analogues de la somatostatine, de l'évérolimus et de ¹⁷⁷Lu-Dotatate.

Le GCP a noté que la liste d'attente pour avoir accès à ¹⁷⁷Lu-Dotatate était variable et potentiellement longue et que les ressources associées à ce traitement pouvaient être importantes, notamment des tests d'imagerie additionnels et le risque possible de devoir hospitaliser les patients. De plus, le GCP a noté que le protocole était complexe en ce qui concerne le calendrier d'administration des acides aminés et de l'octréotide LAR.

Le financement des produits radiopharmaceutiques n'est pas le même dans toutes les provinces et il est possible que certains patients aient à se rendre dans une autre province pour recevoir le traitement par des produits radiopharmaceutiques, ce qui allongerait le temps d'attente et entraînerait des difficultés d'accès. De plus, les produits radiopharmaceutiques sont distribués par le biais de programmes de médecine nucléaire et préparés par des technologues spécialisés en médecine nucléaire ou par des radiopharmaciens (pharmaciens spécialisés en médecine nucléaire). Les produits radiopharmaceutiques devraient être administrés dans certains centres par des experts en médecine nucléaire et dans d'autres, par des radiooncologues. Le GCP a noté que l'administration de ¹⁷⁷Lu-Dotatate pourrait être restreinte à des centres spécialisés, dotés de l'infrastructure nécessaire pour manipuler, préparer et administrer le lutécium de manière sûre.

Les résultats de l'impact budgétaire présentés pour les TNE gastroentéropancréatiques au sens large ont été énoncés dans une perspective nationale. Le demandeur n'a pas fourni d'analyse ciblant en particulier l'intestin moyen. L'impact budgétaire analysé a été considérablement sous-estimé, car le demandeur a sous-estimé la part de marché de ¹⁷⁷Lu-Dotatate et le nombre possible de patients admissibles à ce traitement.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D^r Anil Abraham Joy, qui n'était pas présent à la réunion.
- Daryl Bell, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Kelvin Chan et Winson Cheung, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de ¹⁷⁷Lu-Dotatate dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques, cinq membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun de ces membres n'a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, cinq membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun de ces membres n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a pas ici d'information qui ne devait pas être divulguée.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Traitements financés à l'heure actuelle</p> <ul style="list-style-type: none"> Le sunitinib et l'évérolimus sont remboursés dans le traitement des TNE pancréatiques dans toutes les provinces, à l'exception de l'Î.-P.-É. Dans certaines provinces, l'évérolimus est remboursé dans le traitement des TNE non fonctionnelles touchant le tractus gastro-intestinal et les poumons. L'octréotide LAR est remboursé dans toutes les provinces, à l'exception de l'Î.-P.-É. Le lanréotide est inscrit sur les listes de médicaments de certaines provinces. Dans la plupart des provinces, le lanréotide est remboursé dans le traitement de l'acromégalie, mais pas des TNE. 	<ul style="list-style-type: none"> Le demandeur a présenté des comparaisons de traitements indirectes entre le ¹⁷⁷Lu-Dotatate et des comparateurs pertinents pour certains sous-groupes de tumeurs comme les TNE-GI et les TNE-P, plus précisément l'évérolimus pour les TNE-GI et le sunitinib et l'évérolimus pour les TNE-P. Dans l'ensemble, le CEEP note l'hétérogénéité importante entre les études retenues, les populations de patients, et le nombre d'hypothèses formulées, qui rendent les résultats peu fiables et incertains, et ne permettent pas d'établir l'efficacité comparative du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate et des comparateurs pertinents.
<p>Population de patients admissibles</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite obtenir la confirmation que le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate serait destiné aux patients atteints de tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen, exprimant le récepteur de la somatostatine, bien différenciées, de stade avancé et évolutives, lorsque la maladie a progressé au cours d'un traitement par un analogue de la somatostatine comme dans l'essai. L'obtention de précisions sur les patients et les types de TNE admissibles faciliterait la mise en œuvre. Dans l'essai, l'admissibilité était restreinte aux patients dont la maladie avait progressé sous octréotide LAR et à ceux qui n'avaient pas reçu plus de 30 mg d'octréotide LAR, toutes les trois ou quatre semaines, au cours des 12 semaines précédant la répartition aléatoire. Le GCP note que certains patients reçoivent l'octréotide LAR à une dose de 60 mg. Le GCP souhaite savoir si les patients déjà traités par le lanréotide seraient ou non admis au traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate, indiquant que ce point pourrait dépasser le cadre de la présente revue et qu'une revue du traitement des TNE par le lanréotide pourrait s'avérer nécessaire en vue de la présentation d'une demande de remboursement. Le GCP cherche à savoir si une reprise du traitement par le lutécium serait appropriée, et le cas échéant, à quel moment. 	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate devrait être réservé aux patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen ayant évolué, définie comme une tumeur du jéuno-iléon et du côlon proximal dans l'essai NETTER-1. D'après les données des essais cliniques réalisés, le CEEP n'a pas été en mesure de conclure que le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate procure un bénéfice clinique net chez les patients atteints d'une TNE évolutive de l'intestin antérieur ou postérieur. Le CEEP note que certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée d'octréotide LAR (60 mg) et convient, à l'instar du GOC, que ces patients devraient être admis au traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Le Comité indique que le GOC a estimé qu'il serait raisonnable d'offrir le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate aux patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen, déjà traitée par le lanréotide. Il ajoute que le lanréotide figure sur les listes de médicaments de certaines provinces, mais qu'il n'est pas remboursé dans la prise en charge des TNE par toutes ces provinces. Le CEEP mentionne que l'essai NETTER-1 n'a pas fourni de données sur la reprise d'un traitement par le ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Il indique toutefois que, d'après le GOC, les cliniciens pourraient envisager de reprendre ce traitement, au cas par cas, en fonction du degré de réponse et de l'admissibilité des patients à une reprise de traitement déterminée par des facteurs cliniques comme la fonction rénale et hématologique.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Facteurs liés à la mise en œuvre</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP note que le contrôle et le financement des produits radiopharmaceutiques diffèrent entre les provinces. Dans certaines provinces, les patients peuvent être aiguillés vers une autre province pour recevoir le traitement, ce qui peut poser des problèmes liés à l'accès et à l'attente. Le GCP indique que les produits radiopharmaceutiques seraient fournis par l'entremise de programmes de médecine nucléaire et préparés par des technologues spécialisés en médecine nucléaire ou des radiopharmaciens (pharmaciens spécialisés en médecine nucléaire). Ces produits seraient administrés par des spécialistes de la médecine nucléaire dans certains centres et par des radiooncologues dans d'autres centres. Le GCP note que l'administration de ¹⁷⁷Lu-Dotatate pourrait être limitée aux centres spécialisés, dotés de l'infrastructure nécessaire pour manipuler, préparer et administrer le ¹⁷⁷Lu-Dotatate de manière sûre. Un nombre important de ressources supplémentaires et une coordination accrue des programmes de médecine nucléaire et des centres de cancérologie seront nécessaires pour surveiller le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. D'autres facteurs liés à la mise en œuvre seront à prendre en considération, comme la solution d'acides aminés et l'octréotide LAR, qui doivent être administrés en même temps que le lutécium, les examens d'imagerie complémentaires et l'hospitalisation des patients pour l'administration de la première dose. Le GCP mentionne également la complexité du protocole, notamment le moment d'administration de la solution d'acides aminés et de l'octréotide LAR. Pour les patients qui reçoivent plus de 30 mg d'octréotide (ou 120 mg de lanréotide) toutes les trois ou quatre semaines, les doses d'octréotide (ou de lanréotide) devront sans doute être réduites au moment d'amorcer le traitement par le lutécium. Le GCP souhaite obtenir confirmation de la dose d'entretien de l'octréotide LAR (ou de celle du lanréotide) lorsqu'ils sont administrés en association avec le lutécium, et veut savoir s'il est possible d'arrêter l'administration des analogues de la somatostatine dans certains cas, lorsqu'un patient reçoit du lutécium. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP note l'incertitude additionnelle concernant la faisabilité de l'adoption du traitement au regard de l'utilisation des ressources liées aux perfusions et de l'infrastructure requise pour mettre en œuvre le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Le CEEP prend note de la liste d'attente potentiellement longue et de la durée variable de l'accès au traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate et ainsi que de la nécessité d'utiliser des ressources connexes. Il sera également nécessaire de soumettre les patients à des examens d'imagerie complémentaires et de les hospitaliser, facteurs qui ont été pris en compte par le Comité. En outre, le Comité a examiné la complexité du protocole d'administration de la solution d'acides aminés et de l'octréotide LAR en ce qui a trait au calendrier des administrations. Il a également pris en compte le fait que le financement des produits radiopharmaceutiques diffère d'une province à une autre et que certains patients pourraient devoir être orientés vers une autre province pour recevoir un traitement radiopharmaceutique, ce qui augmenterait les temps d'attente et poserait des problèmes d'accès. Le CEEP, comme le GCP, convient que les produits radiopharmaceutiques seraient fournis par l'entremise de programmes de médecine nucléaire et préparés par des technologues spécialisés en médecine nucléaire ou des radiopharmaciens (pharmaciens spécialisés en médecine nucléaire). Ces produits seraient administrés par des spécialistes de la médecine nucléaire dans certains centres et par des radiooncologues dans d'autres centres. Le GCP note que l'administration du ¹⁷⁷Lu-Dotatate pourrait être limitée aux centres spécialisés, dotés de l'infrastructure nécessaire pour manipuler, préparer et administrer le ¹⁷⁷Lu-Dotatate de manière sûre. Dans l'ensemble, une importante quantité de ressources supplémentaires seraient nécessaires ainsi qu'une coordination accrue entre les programmes de médecine nucléaire et les cliniques de cancérologie pour assurer l'administration et la surveillance du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Les patients qui reçoivent un traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate doivent aussi recevoir de l'octréotide LAR par voie intramusculaire à une dose d'environ 30 mg 24 heures après chaque dose de ¹⁷⁷Lu-Dotatate, puis une fois par mois après la fin des quatre traitements, conformément au protocole de l'essai NETTER-1. En particulier, les patients ont continué de recevoir l'octréotide LAR toutes les quatre semaines jusqu'à la progression de la maladie.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Séquence et priorité des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP désire obtenir des renseignements sur la séquence appropriée des analogues de la somatostatine, de l'évérolimus et du lutécium. Par ailleurs, il serait utile de bénéficier de lignes directrices sur les traitements qui conviennent aux patients dont la maladie a progressé après le traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP conclut que la séquence optimale des traitements chez les patients présentant des tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen, exprimant le récepteur de la somatostatine, qui sont inopérables et qui évoluent, n'a pas été établie. Le Comité n'a donc pas pu émettre de recommandation s'appuyant sur des données probantes concernant la séquence des traitements. Il précise que les provinces devront régler cette question au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate, et qu'il serait utile qu'elles élaborent de concert une approche nationale et uniforme permettant de déterminer la séquence optimale des traitements.
<p>Test diagnostique compagnon/autres précisions</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP demande des précisions sur la nécessité d'effectuer une scintigraphie au gallium-68 afin de repérer les patients atteints de tumeurs exprimant les récepteurs de la somatostatine et qui pourraient présenter une meilleure réponse au traitement par ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Le rôle de la scintigraphie comme facteur de prédiction de résultats positifs au traitement par le lutécium n'est pas clair. Le GCP note que ¹⁷⁷Lu-Dotatate est offert par d'autres fournisseurs, outre le fabricant du lutécium, qui fait l'objet d'une revue dans le cadre du PPEA. Une revue des autres produits à base de lutécium serait nécessaire en vue de la présentation d'une demande de remboursement. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP note que l'essai NETTER-1 a utilisé une technique d'imagerie par le pentétréotide 111-In (OctréoScan) pour déterminer l'expression des récepteurs de la somatostatine. L'imagerie au gallium Ga-68 peut également être une option. Le CEEP indique que la revue et la recommandation dont il question ici visent uniquement le traitement par le lutécium¹⁷⁷ dotatate (Lutathera). D'autres fournisseurs de produits à base de lutécium doivent présenter une demande d'évaluation en bonne et due forme au PPEA s'ils veulent en obtenir le remboursement.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; GCP = Groupe consultatif provincial.