

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du dinutuximab (Unituxin) dans le traitement du neuroblastome

| | |
|---|---|
| Médicament | Dinutuximab |
| Critère de remboursement demandé | À utiliser en concomitance avec un facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (FSC-GM), de l'interleukine-2 (IL-2) et de l'acide 13-cis-rétinoïque (AR), dans le traitement du neuroblastome à haut risque chez les patients pédiatriques qui ont obtenu au moins une réponse partielle à un traitement antérieur de première intention, multiagent et multimodal |
| Demandeur | United Therapeutics |
| Fabricant | United Therapeutics |
| Date de l'avis de conformité | 28 novembre 2018 |
| Date de présentation de la demande | 1 ^{er} octobre 2018 |
| Parution de la recommandation initiale | 7 mars 2019 |
| Parution de la recommandation finale | 26 mars 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

Après examen de la rétroaction des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP considèrent que la recommandation initiale a respecté les critères permettant de l'entériner en tant que recommandation finale et qu'une réunion de reconsidération par le CEEP n'est pas nécessaire.

| Cout du médicament | |
|--|---|
| Cout approximatif du médicament par patient : | <p>Couts du dinutuximab : 12 850 \$ par flacon de 17,5 mg.</p> <p>Le cout de l'association médicamenteuse comprenant le dinutuximab (pour six cycles de traitement : cinq premiers cycles avec dinutuximab; dernier cycle avec AR seulement) est de 273 201 \$. Le dinutuximab est administré en association avec le FSC-GM, l'AR et l'IL-2 au cours de six cycles de traitement. Dans le modèle, la surface corporelle supposée est de 0,65 m², compte tenu de la surface corporelle moyenne observée dans l'étude 301.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le dinutuximab coute 12 850 \$ par flacon de 17,5 mg, à administrer par voie intraveineuse. La dose recommandée de dinutuximab est de 17,5 mg par jour, du 4^e au 7^e jour des premier, troisième et cinquième cycles de chimiothérapie. Pour le deuxième et le quatrième cycle, la dose recommandée de dinutuximab est de 17,5 mg par jour, du 8^e au 11^e jour. • Le FSC-GM est administré par injection sous-cutanée du 1^{er} au 14^e jour des premier, troisième et cinquième cycles à une dose de 250 µg/m² par jour. Le FSC-GM coute 323,72 \$ par flacon de 250 µg. • L'AR est administré par voie orale deux fois par jour à une dose de 80 mg/m², pour une dose quotidienne totale de 160 mg/m², du 11^e au 24^e jour des premier, troisième et cinquième cycles et du 15^e au 28^e jour des deuxième, quatrième et sixième cycles. L'AR coute 1,92 \$ par comprimé de 40 mg. • L'IL-2 est administrée à une dose de 3 millions d'unités internationales (UI) par m²/jour par perfusion intraveineuse continue sur 96 heures, du 1^{er} au 4^e jour, et à 4,5 millions d'UI/m² du 8^e au 11^e jour des deuxième et quatrième cycles. L'IL-2 coute 530,27 \$ par flacon de 18 millions d'UI. Pour administrer l'IL-2, le patient doit être admis à l'unité de soins intensifs, dans 11 % des cas, et dans un service hospitalier standard dans le reste des cas. |

| | |
|--|---|
| <p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas réunies, le CEEP ne recommande pas le remboursement du médicament pour la demande de remboursement présentée.</p> | <p>Le CEEP recommande le remboursement du dinutuximab, en association avec le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (FSC-GM), l'interleukine-2 (IL-2) et l'acide 13-cis-rétinoïque (AR), pour le traitement du neuroblastome à haut risque chez les patients ayant répondu au préalable à un protocole pédiatrique de traitement multiagent, multimodal, administré en première intention, sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration du rapport cout/efficacité du traitement pour atteindre un niveau acceptable. <p>Les patients admissibles sont notamment les patients atteints d'un neuroblastome à haut risque qui ont obtenu au préalable une réponse à un protocole pédiatrique de traitement multiagent et multimodal, administré en première intention. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie pendant un maximum de six cycles de traitement par le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR (c.-à-d., cinq premiers cycles avec dinutuximab et sixième cycle avec AR seul).</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation principalement à cause de l'important besoin à combler chez cette population de patients et du fardeau du neuroblastome à haut risque décrit par les patients et leur famille. Reconnaisant la faible incidence de cette maladie et l'effet potentiellement curatif du traitement par le dinutuximab, le comité conclut qu'il répond aux valeurs des patients compte tenu de sa possible efficacité et du fait que ces derniers et leur famille sont prêts à tolérer les effets du traitement sur la qualité de vie.</p> <p>Le CEEP estime que le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR peut procurer un bénéfice clinique net compte tenu de la survie sans évènement (SSE) et de la survie globale (SG) de deux ans observées chez cette population de patients, qui peuvent s'avérer significatives. Malgré l'avis de recommandation, il faut souligner le manque de données sur la qualité de vie et l'incertitude associée à la signification statistique de la SSE et de la SG sur un suivi plus long (découlant de l'arrêt anticipé de l'étude 301 en raison de l'efficacité du traitement) ainsi que les effets toxiques importants, quoique maîtrisables, du traitement.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix soumis, le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR n'est pas rentable comparativement à l'AR (aussi connu sous le nom d'isotrétinoïne) compte tenu de l'incertitude du rapport cout/efficacité du traitement attribuable à la signification statistique incertaine de la SSE et de la SG lors du suivi à plus long terme, ainsi que du gaspillage de dinutuximab puisque les flacons sont à usage unique et de la faible incidence de la maladie. Dans un tel contexte, l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) pourrait être plus élevée que la meilleure estimation du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Le CEEP conclut donc qu'une réduction substantielle du prix du dinutuximab sera certainement nécessaire pour amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable.</p> |
| <p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p> | <p>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Compte tenu de l'incertitude associée à la signification statistique de la SSE et de la SG lors d'un suivi plus long et du gaspillage possible de médicaments dû à l'utilisation de flacons à usage unique, les autorités sanitaires devront envisager des ententes de prix qui permettraient d'amener le rapport cout/efficacité du dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR à un niveau acceptable. À noter que le cout du dinutuximab est extrêmement élevé et que cela a une influence déterminante sur les estimations du RCED. Le CEEP conclut que ce traitement n'est pas rentable et qu'une réduction substantielle du prix du médicament sera probablement nécessaire pour pallier la forte incertitude associée aux estimations de ses effets cliniques.</p> |

Répercussions probables du gaspillage et de l'impact budgétaire sur la faisabilité de l'adoption

On s'attend à un important gaspillage avec le dinutuximab, compte tenu de la taille unique des flacons à usage unique et de la probabilité de ne pas pouvoir utiliser le contenu d'un même flacon pour plusieurs patients en raison du faible nombre d'enfants atteints de neuroblastome à haut risque qui pourraient être de bons candidats au traitement par le dinutuximab, et de la stabilité de la préparation de dinutuximab qui ne dépasse pas 24 heures. Les autorités sanitaires devront mettre en place des mécanismes de réduction des pertes dues au gaspillage au moment de l'application d'une recommandation de remboursement du dinutuximab, notamment en plaidant pour l'offre de flacons de plus petite taille.

Accès continu au FSC-GM

L'accès au FSC-GM au Canada est limité par le fait qu'il est soumis à l'approbation de Santé Canada en vertu du Programme d'accès spécial et que certaines provinces ne remboursent pas les médicaments relevant de ce programme. Comme les données probantes dont on dispose pour cette population de patients concernent un traitement d'association (c.-à-d. l'administration conjointe de dinutuximab, de FSC-GM, d'IL-2 et d'AR), il sera nécessaire d'assurer un accès continu au FSC-GM, et à cette fin, les autorités sanitaires canadiennes devront envisager le recours à des mécanismes adaptés.

Collecte de données probantes afin de réduire l'incertitude liée à l'ampleur du bénéfice clinique du traitement comprenant le dinutuximab et à son rapport cout/efficacité

Compte tenu de l'incertitude associée à la signification statistique de la SSE et de la SG lors de suivis plus longs et aux données sur la qualité de vie des patients, le CEEP estime qu'il est important de recueillir de nouvelles données prospectives à long terme sur ces paramètres afin de réduire l'incertitude qui entoure l'effet différentiel et le RCED du dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR. Notons qu'il serait utile que les autorités sanitaires examinent ces données lorsqu'elles seront accessibles.

À noter : 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 |

On compte environ 70 nouveaux cas de neuroblastome chaque année au Canada, dont 35 à 40 seraient des cas à haut risque. On s'attend donc à ce que de 25 à 35 patients puissent recevoir d'emblée une immunothérapie par le dinutuximab chaque année. Les patients atteints d'un neuroblastome à haut risque ont un faible taux de SG (environ 50 % à cinq ans) malgré l'administration d'un traitement multimodal et intensif. Compte tenu de la sévérité du pronostic général de ces patients, il serait nécessaire d'intégrer d'autres options de traitement efficaces susceptibles de retarder la survenue d'une rechute ou de vaincre la maladie dans le cadre d'une prise en charge de première intention.

Le Comité a délibéré sur les résultats d'un essai comparatif randomisé ouvert de phase III (étude 301), qui compare le traitement par le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR à la monothérapie par l'AR chez des patients atteints d'un neuroblastome à haut risque ayant obtenu une réponse antitumorale complète, une très bonne réponse partielle ou une réponse partielle avant la greffe de cellules souches autologues (GSCA). À noter que les patients ayant obtenu au préalable au moins une réponse partielle à un traitement de première intention, multiagent et multimodal ont été admis à l'étude 301 et qu'un sous-groupe de patients (ceux présentant une maladie résiduelle à l'issue de la GSCA) a été affecté sans randomisation au traitement d'association par le dinutuximab. Compte tenu de la faible incidence de la maladie, la probabilité de mener un essai comparatif randomisé chez des patients présentant (1) une réponse mineure; (2) une maladie stable; (3) une maladie résiduelle après la GSCA; ou (4) chez des adultes atteints de neuroblastome à haut risque traités selon un protocole conforme à ceux utilisés en pédiatrie était faible. Selon le CEEP, afin de répondre à ce besoin, il est raisonnable d'admettre aux essais cliniques les patients chez lesquels on a obtenu une réponse à la suite d'un protocole pédiatrique de traitement multiagent et multimodal administré en première intention.

Le Comité prend note de l'efficacité prouvée du traitement d'association par le dinutuximab et de l'importance potentielle de pouvoir bénéficier d'une SSE et d'une SG de deux ans grâce à ce traitement. Cependant, la méthodologie et la conception de l'étude 301 soulèvent les préoccupations suivantes : réalisation de plusieurs analyses intermédiaires (c.-à-d., tous les six mois, dès la survenue de 20 % des événements prévus), modifications apportées à deux reprises au protocole de l'étude concernant l'arrêt prématuré du traitement et l'arrêt prématuré de l'étude (ce qui diminue la puissance nécessaire pour confirmer la signification statistique des résultats). La signification statistique de la prolongation de deux ans de la SSE et de la SG, ainsi que des effets à long terme du traitement d'association par le dinutuximab est entachée d'incertitude, ce qui réduit le degré de confiance à l'égard des résultats rapportés dans le cadre de l'étude, notamment en ce qui concerne les bénéfices thérapeutiques à long terme. Le fait de bénéficier d'une SSE et d'une SG de deux ans peut néanmoins s'avérer important aux yeux des patients, car cela prolonge la période de rémission et évite ou retarde le recours à d'autres traitements. On note également un déséquilibre entre les facteurs pronostiques (non pris en compte a priori), comme le fait d'être atteint d'une maladie de stade III, le statut du gène N-myc, la ploïdie de l'ADN et l'histologie, qui sont en faveur du groupe recevant le traitement d'association par le dinutuximab. En outre, la qualité de vie n'est pas mesurée dans l'étude 301, ce qui incite le CEEP à conclure que l'effet du dinutuximab sur la qualité de vie est incertain comparativement à d'autres traitements.

Le Comité examine également le profil de toxicité du traitement d'association par le dinutuximab et indique que le nombre d'événements indésirables de grade 3 ou plus observés est préoccupant (p. ex., les douleurs, l'hyponatrémie, le syndrome de fuite capillaire et la diarrhée). Depuis plusieurs années, l'immunothérapie par le dinutuximab fait partie du traitement de référence administré en première intention aux patients atteints d'un neuroblastome à haut risque, et les centres qui administrent ce traitement possèdent déjà une bonne expérience de la prise en charge des effets toxiques et des méthodes permettant d'atténuer les symptômes qui y sont associés. Le Comité conclut donc que ce traitement d'association présente des effets toxiques importants, mais que ceux-ci sont maîtrisables.

Compte tenu du besoin à combler, de l'importance potentielle de bénéficier d'une SSE et d'une SG de deux ans, des limites inhérentes à la conception de l'essai et du profil de toxicité important, mais maîtrisable, du traitement par le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR, le CEEP estime que celui-ci peut procurer un bénéfice clinique net chez les patients atteints de neuroblastome à haut risque qui ont obtenu une réponse à la suite d'un protocole pédiatrique de traitement multiagent et multimodal administré en première intention.

Le Comité a passé en revue le compte rendu conjoint de groupes de défense des intérêts des patients et conclut que le traitement par le dinutuximab répond aux valeurs des patients compte tenu de ses effets possibles sur la maladie. Il salue les efforts investis

dans ce compte rendu commun, qui met en lumière les défis auxquels font face les patients et les familles ainsi que les valeurs auxquelles ils accordent de l'importance dans le contexte d'une maladie peu commune. Soulignons qu'il est important de pouvoir intégrer d'autres options de traitement efficaces dans le cadre d'une prise en charge de première intention et le traitement par le dinutuximab offre une approche curative. Les répercussions du fardeau de la maladie sur les patients et leur famille, de même que leur consentement à tolérer les difficultés d'accès au traitement et ses effets secondaires sont prises en ligne de compte. D'après les familles et les aidants, le schéma comportant le dinutuximab est plus facile à administrer et à gérer que le traitement administré auparavant.

Le Comité compare le rapport cout/efficacité du traitement d'association par le dinutuximab, le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR et de la monothérapie par l'AR. Les facteurs qui influencent le plus les couts sont le gaspillage de médicament, les couts liés à la surveillance et ceux nécessaires à la prise en charge des effets indésirables. Les principaux déterminants des effets thérapeutiques sont les hypothèses relatives à l'horizon temporel et à la courbe de survie. La longue durée de l'horizon temporel (100 ans), la prise en compte du gaspillage ainsi que les hypothèses utilisées pour estimer la survie dans le cadre du modèle sont également abordées. La nouvelle analyse du GOE aborde principalement l'horizon temporel, les répercussions sur le gaspillage, la durée du bénéfice thérapeutique et la méthode d'extrapolation de la survie. Le modèle se fonde sur les données de suivi à cinq ans de l'étude 301. Bien que des données sur un suivi légèrement plus long soient incluses dans le rapport d'orientation clinique, la durée sur laquelle portent les résultats prédits par le modèle économique dépasse grandement celle pour laquelle nous disposons de données. Les bénéfices à long terme du traitement comprenant le dinutuximab demeurent incertains du fait de la méthodologie et de la conception de l'essai mentionnées plus haut. Par ailleurs, la posologie du traitement étant basée sur le poids, il est possible qu'une partie de chaque flacon de dinutuximab soit gaspillée et que les patients aient besoin de plus d'un flacon de médicament. Le CEEP approuve l'analyse du gaspillage de médicament réalisée par le GOE, et s'attend à ce que celui-ci soit important compte tenu de la taille unique des flacons à usage unique et de la probabilité de ne pas pouvoir utiliser le contenu d'un seul flacon pour plusieurs patients en raison du faible nombre de patients atteints de neuroblastome à haut risque qui seraient de bons candidats à ce traitement, et de la stabilité de la préparation de dinutuximab qui ne dépasse pas 24 heures. Le Comité juge donc qu'au prix soumis, le traitement par le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR n'est pas rentable comparativement à la monothérapie par l'AR. Compte tenu de cette incertitude, l'estimation du RCED pourrait être beaucoup plus élevée que la meilleure estimation du GOE.

Le CEEP examine la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation préconisant le remboursement du dinutuximab. Les facteurs qui influencent le plus l'analyse d'impact budgétaire incluent le cout du médicament, la définition du neuroblastome à haut risque, l'utilisation du médicament dans les cas de neuroblastome à faible risque, les couts liés à la surveillance et à la prise en charge des effets indésirables. Comme la probabilité de gaspillage du dinutuximab est importante, les autorités sanitaires devront envisager le recours à des mécanismes de réduction des pertes à cet égard au moment de l'application d'une recommandation de remboursement, notamment en plaçant pour l'offre de flacons de plus petite taille.

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP, en particulier les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, les facteurs liés à la mise en œuvre, ainsi que la séquence d'administration et la priorité des traitements. Se reporter au tableau récapitulatif de l'annexe 1 pour plus de détails.

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;
- le compte rendu conjoint de groupes de défense des intérêts des patients représentant le réseau Advocacy for Canadian Childhood Oncology Research Network (Ac2orn), le réseau Canadian Organization for Rare Disorders, et l'organisme de bienfaisance Ontario Parents Advocating for Children with Cancer;
- le compte rendu conjoint de 4 cliniciens inscrits représentant un total de 13 cliniciens : 11 oncologues ou médecins en exercice traitant des patients atteints de cancer, une infirmière praticienne et un pharmacien en oncologie;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- Un groupe de cliniciens représentant un total de 5 oncologues ou médecins traitant des patients atteints de cancer, une infirmière praticienne et un pharmacien en oncologie;
- le GCP.

La recommandation initiale du CEEP visait le remboursement, sous certaines conditions, du traitement par le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR dans la prise en charge des patients atteints de neuroblastome à haut risque ayant obtenu une réponse après avoir suivi un protocole pédiatrique de traitement multiagent et multimodal, administré en première intention [si la condition suivante est satisfaite : amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à un niveau acceptable].

Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le GCP appuie cette recommandation tandis que le groupe de cliniciens inscrits n'y est favorable qu'en partie.

Le président et les membres du CEEP ont passé en revue la rétroaction reçue au sujet de la recommandation initiale et déterminé qu'ils pouvaient l'entériner définitivement sans réexamen de la part du Comité en raison du consensus unanime des parties prenantes relativement à la population clinique décrite dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR dans la prise en charge du neuroblastome à haut risque chez des enfants qui ont déjà obtenu une réponse au moins partielle à un traitement multiagent et multimodal, administré en première intention.

Études retenues : un essai comparatif randomisé ouvert de phase III

L'étude 301 est un essai comparatif randomisé ouvert de phase III, avec groupes parallèles, mené par le Children's Oncology Group (COG). Elle vise à déterminer si l'immunothérapie par le dinutuximab (dinutuximab, FSC-GM et IL-2), en association avec de l'AR, prolonge la SSE après une chimiothérapie myéloablative et une GCSA, comparativement à la monothérapie par l'AR, chez des patients atteints de neuroblastome à haut risque ayant obtenu, avant la greffe, une réponse antitumorale complète, partielle et très bonne, ou partielle.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit le dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR, soit la monothérapie par l'AR. Le neuroblastome à haut risque a été défini à l'aide du système COG, et l'évaluation de la réponse tumorale à un traitement d'induction administré avant la GCSA a été définie d'après les critères internationaux de réponse du neuroblastome (International Neuroblastoma Response Criteria). Les patients n'étaient pas admissibles si leur maladie avait évolué, s'ils avaient reçu un traitement d'induction, avaient subi une GCSA et une radiothérapie, aux dates de recrutement à l'étude qui devaient tomber entre le 50^e et le 100^e jour après la dernière GCSA. Les patients devaient également présenter un score d'au moins 50 % à l'échelle de Lansky ou de Karnofsky et avoir une espérance de vie d'au moins deux mois. Les patients chez lesquels la biopsie a montré la présence d'une maladie résiduelle à l'issue de la GCSA ont été autorisés à participer à l'étude, mais n'ont pas été affectés de manière aléatoire à l'immunothérapie par le dinutuximab associée à l'AR. Ces patients ont été inclus dans la population soumise à l'analyse de l'innocuité.

Dans les deux groupes, le traitement comporte six cycles consécutifs de 4 semaines chacun. Chaque traitement est administré comme suit :

- Le dinutuximab est administré par voie intraveineuse sur une période de 5,75 à 20 heures à une dose de 25 mg/m² de surface corporelle par jour pendant 4 jours consécutifs du premier au cinquième cycle.
- Le FSC-GM est administré par voie sous-cutanée (mode d'administration privilégié), ou par voie intraveineuse, sur une période de 2 heures à une dose de 250 µg/m² de surface corporelle par jour pendant 14 jours, à partir du 3^e jour qui précède l'administration du dinutuximab durant les premier, troisième et cinquième cycles.
- L'IL-2 est administrée par perfusion intraveineuse continue à une dose de 3 millions d'UI/m² de surface corporelle par jour, pendant 4 jours (96 heures), au cours de la première semaine et à une dose de 4,5 millions d'UI/m² par jour, pendant 4 jours, au cours de la deuxième semaine des deuxième et quatrième cycles.
- L'AR est administré par voie orale à une dose de 160 mg/m² de surface corporelle par jour (ou à raison de 5,33 mg/kg/jour en deux prises, chez les patients de 12 kg ou moins) au cours des deux dernières semaines du premier au sixième cycle.

La randomisation a été interrompue le 13 janvier 2009, car il a été estimé que l'essai remplissait les critères d'un arrêt prématuré liés à la SSE. Tous les patients randomisés inscrits à cette date ont été inclus dans l'ensemble soumis à l'analyse en intention de traiter (ITT). Les résultats obtenus à partir de l'ensemble de données recueillies jusqu'au 13 janvier 2009 ont été publiés et utilisés pour l'analyse principale du critère d'évaluation primaire. En raison de l'altération de cet ensemble de données, on a utilisé pour les analyses de confirmation les données accessibles à la date la plus proche (30 juin 2009). Des analyses de suivi ont été réalisées à partir des données recueillies jusqu'au 30 juin 2012 et au 1^{er} juillet 2016.

Population étudiée : la plupart des enfants étaient âgés de deux ans ou plus, présentaient un neuroblastome de stade IV et avaient subi une greffe de cellules souches autologues

Dans la population ITT, la plupart des patients étaient de sexe masculin (56,6 % à 62,8 %), de race blanche (79,6 % à 84,1 %), âgés de deux ans ou plus (83,2 % à 85,8 %) et atteints d'un neuroblastome de stade IV selon le système de stadification employé pour cette maladie, qui est l'International Neuroblastoma Staging System (INSS) (78,8 % à 81,4 %). Ils présentaient également une tumeur dont les caractéristiques histologiques étaient défavorables (60,2 % à 71,7 %) et ils avaient reçu au préalable une GSCA (90 % à 95 %). On a observé une amplification du gène N-myc dans les cellules tumorales de 31,9 % à 39,8 % des patients et une hyperdiploïdie de l'ADN tumoral dans 42,5 % à 43,4 % des cas. En outre, de 24,8 % à 25,7 % des patients avaient reçu une greffe autologue précédée d'une purge des cellules souches à au moins une reprise. La réponse au traitement d'induction administré avant la GSCA est considérée comme complète chez 33,6 % à 35,4 % des patients, partielle et très bonne chez 41,6 % à 43,4 % et partielle chez 23,0 %.

Principaux résultats quant à l'efficacité : survie sans événement et survie globale à deux ans potentiellement significatives

La supériorité de l'immunothérapie par le dinutuximab en association avec l'AR par rapport à la monothérapie par l'AR a été démontrée dans l'analyse du principal critère d'évaluation de l'étude effectuée le 13 janvier 2009, et dans celle de l'ensemble des données et de l'analyse de confirmation réalisée le 30 juin 2009. Les analyses réalisées après le 13 janvier 2009 sont uniquement des analyses descriptives, car on considère que les critères d'arrêt de l'étude liés à l'efficacité ont été atteints à la date limite de la collecte des données de 2009. Les analyses de suivi montrent une tendance continue vers la prolongation de la SSE avec l'ajout du traitement par le dinutuximab, bien que les différences entre les groupes à cet égard tendent à diminuer au fil du temps. Selon la méthode de Lead, ce résultat indique que l'effet du dinutuximab sur la SSE pourrait ne pas se maintenir au cours d'un suivi plus long. Les résultats des analyses à postériori, qui tiennent compte des facteurs pronostiques, concordent avec ceux de l'analyse principale de la SSE.

Au 13 janvier 2009, date de l'analyse de l'ensemble des données, on a observé une survie globale (SG) plus longue chez les patients traités par le dinutuximab comparativement à ceux recevant la monothérapie par l'AR, bien qu'aucun ajustement pour tenir compte de la multiplicité des paramètres n'ait été fait. D'après la méthode de Lead, les résultats des analyses de suivi indiquent fortement que le bénéfice du traitement par le dinutuximab sur le plan de la SG se maintient au fil du temps. Les analyses à postériori réalisées à partir de l'ensemble de données recueillies au 30 juin 2009, qui prennent en compte les facteurs pronostiques, donnent des résultats comparables à ceux obtenus à partir de l'analyse effectuée en l'absence de tout ajustement. Même si la SG ne constitue pas un paramètre d'évaluation prédéfini pour le groupe de patients non randomisés présentant une maladie résiduelle, sa durée, chez ce groupe de patients, a été estimée jusqu'à la date limite de collecte des données, soit le 1^{er} juillet 2016 (SG à cinq ans de 51,4 % avec une erreur type de 10,4 %).

Résultats rapportés par les patients : qualité de vie liée à la santé non mesurée

Aucune donnée sur la qualité de vie liée à la santé n'a été recueillie au cours de l'étude 301; on ne peut donc estimer de manière fiable l'effet du traitement d'association par le dinutuximab sur la qualité de vie des patients par rapport à celui d'autres traitements.

Limites : incertitude des bénéfices à long terme due au caractère provisoire des analyses et à l'arrêt prématuré de l'étude

Des analyses intermédiaires sont réalisées tous les six mois par le comité indépendant de surveillance des données dès la survenue de 20 % des événements prévus. Pour les trois premières analyses intermédiaires, les limites fixées pour l'efficacité et l'absence de signification sont calculées par la méthode Fleming-Harrington-O'Brien avec un seuil de signification alpha cumulatif de 0,05. Les trois analyses suivantes ont recours à la même méthode, mais utilisent un seuil de signification alpha cumulatif unilatéral de 0,025 (la FDA stipule qu'elle envisagerait l'homologation de l'anticorps, si un seuil de signification de 0,025 était atteint). Lors de la septième et dernière analyse intermédiaire, la méthode de Lan-DeMets, plus conservative, avec un seuil de signification alpha cumulatif de 0,025, est utilisée. La limite supérieure pour l'efficacité (SSE) est déterminée par la méthode de Lan-DeMets à l'aide d'une fonction de dépense du risque $\alpha \times t^2$ pour un seuil de signification alpha cumulatif de 0,025, et la limite inférieure pour l'absence de signification est déterminée en répétant les analyses de l'hypothèse alternative selon laquelle le risque relatif (AR en monothérapie ou en association avec le dinutuximab) est de 1,6 (valeur de $p = 0,005$).

L'étude a été interrompue provisoirement le 13 janvier 2009 à la suite d'inquiétudes concernant le taux accru d'incidence de réactions allergiques dans le groupe traité par le dinutuximab. Cependant, la règle dictant l'arrêt du traitement en cas de toxicités inacceptables n'a pas été respectée. Cette règle a été modifiée lors des analyses intermédiaires de l'ensemble de données sur

l'efficacité (au moyen de la méthode de Lan-DeMets utilisant un seuil de signification alpha cumulatif de 0,025) le 13 janvier 2009, la limite supérieure observée du score z (2,528) à ce moment-là était très proche de celle établie par la méthode de Lan-DeMets (2,55). Même si la règle dictant l'arrêt du traitement pour des raisons liées à l'efficacité n'était pas respectée, le statisticien a considéré que les données étaient suffisantes pour justifier l'arrêt de l'étude, compte tenu de la forte probabilité que le seuil de signification de 0,025 proposé par la FDA soit atteint, si l'étude avait été menée à terme.

Hormis la SSE, tous les autres paramètres évalués dans le cadre de l'étude sont des critères secondaires qui ne font pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. Les analyses statistiques réalisées pour la SSE auraient dû être les mêmes pour la SG, si le seuil de signification de 0,05 de la SSE d'après le seuil de signification établi à partir du test de Mantel-Haenzel bilatéral avait été atteint. Les analyses de sous-groupes relatives aux paramètres de SSE et de SG ont été prédéfinies chez les patients ayant fait l'objet d'un diagnostic de neuroblastome de stade IV selon les critères de classification INSS.

D'après la méthode de Lead, l'interprétation des résultats de l'essai comparatif randomisé devrait tenir compte des limites suivantes :

- On a opté pour une étude ouverte en raison de la complexité des interventions. Comme la SG est un critère objectif, aucune évaluation du risque de biais n'a été effectuée. Les définitions des événements et des moments des évaluations du suivi de la maladie ont été prédéfinies, de sorte que le risque de biais associé à l'évaluation de la SSE est faible.
- Le statut du gène N-myc, la ploïdie de l'ADN et l'histologie de la tumeur jouent probablement en faveur du traitement par le dinutuximab, et l'analyse planifiée ne fait pas d'ajustement pour tenir compte des facteurs pronostiques. Toutefois, les analyses réalisées à postériori aux fins des examens réglementaires prennent en compte ces facteurs et confirment les résultats de l'analyse principale.
- L'étude a été interrompue dès que le critère d'arrêt concernant l'efficacité a été rempli. Les résultats de l'analyse de confirmation de la SSE au 30 juin 2009, qui sont jugés moins favorables que ceux obtenus lors de l'analyse du 13 janvier 2009, demeurent statistiquement significatifs. Les critères d'arrêt de l'étude liés à l'efficacité ont également été modifiés à deux reprises. Puisque les conditions d'analyse du critère d'évaluation principal de l'étude sont loin d'être idéales, les analyses du suivi et de la SG sont importantes pour confirmer les résultats de l'analyse principale.
- Les analyses statistiques et les calculs de la taille des échantillons se fondent uniquement sur la SSE et il n'y a pas de contrôle pour la multiplicité des paramètres.
- Comme le dinutuximab est administré en association avec l'IL-2 et le FSC-GM et que ces deux agents n'ont pas été inclus chez le groupe témoin, les résultats obtenus ne renseignent que sur l'efficacité et l'innocuité du traitement associant le dinutuximab, l'IL-2 et le FSC-GM.
- Les patients présentant une maladie résiduelle après la GCSA n'ont pas subi de randomisation et ont tous reçu l'immunothérapie. L'efficacité du dinutuximab dans ce groupe de patients n'est pas comparée de manière rigoureuse à celle d'un groupe témoin.

Innocuité : profil de toxicité majeur

Les événements indésirables (EI) rapportés à une fréquence égale ou supérieure à 10 % dans les deux groupes de traitement sont les suivants : diminution du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de plaquettes, anémie, diminution du nombre de neutrophiles et infection liée à un dispositif utilisé dans le cadre du traitement (fréquence comprise entre 17,0 % et 56,0 % dans le groupe traité par le dinutuximab et entre 11,0 % et 23,9 % dans le groupe recevant la monothérapie par l'AR). La fréquence de tous les autres EI survenus dans le groupe recevant la monothérapie par l'AR ne dépasse pas 8,3 %. Par ailleurs, au moins 20 % des patients traités par le dinutuximab ont présenté les EI suivants : pyrexie, hypokaliémie, douleurs, douleur abdominale, diminution du nombre de globules blancs, réaction anaphylactique, hyponatrémie, augmentation du taux d'alanine aminotransférase et syndrome de fuite capillaire (chez 22,0 % à 40,4 % des patients).

Le seul événement indésirable grave (EIG) survenu chez plus d'un patient recevant l'AR en monothérapie est une infection liée au cathéter (1,8 %). Les EIG le plus fréquemment observés dans le groupe traité par le dinutuximab sont les suivants : infections liées au cathéter, hypotension, anaphylaxie, hypokaliémie, fièvre et syndrome de fuite capillaire, chez 6,4 % à 8,5 % des patients.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'options de traitement efficaces en présence de cette maladie

Environ la moitié des patients présentent d'emblée un neuroblastome à haut risque et leur taux de SG est faible malgré l'administration d'un traitement multimodal intensif comportant les interventions suivantes ou certaines d'entre elles : chimiothérapie, résection chirurgicale, chimiothérapie à haute dose avec GCSA de rattrapage, radiothérapie et administration d'isotrétinoïne (agent de différenciation cellulaire également connu sous le nom d'acide cis-rétinoïque). Comme le pronostic de ces patients est médiocre, d'autres options de traitement sont nécessaires pour améliorer la maîtrise de la maladie et réduire le risque de rechute. Depuis 2010 et la publication des résultats prometteurs de l'étude randomisée menée par le COG, l'immunothérapie par le dinutuximab fait partie du traitement de référence administré en première intention chez les patients atteints d'un neuroblastome à haut risque au Canada.

On compte environ 70 nouveaux cas de neuroblastome chaque année au Canada, dont 35 à 40 seraient des cas à haut risque. On s'attend donc chaque année à ce qu'entre 25 et 35 patients reçoivent d'emblée une immunothérapie par le dinutuximab. Comme le pronostic général de ces patients est défavorable, l'ajout d'autres options de traitement efficaces dans le cadre d'une prise en charge de première intention s'avère nécessaire.

Commentaires de cliniciens inscrits : le traitement d'association par le dinutuximab fait partie du traitement de référence actuel administré en première intention

Les quatre comptes rendus transmis par des cliniciens indiquent que le dinutuximab en association avec le FSC-GM et l'IL-2 fait partie du traitement de référence administré à l'heure actuelle dans le cadre de la prise en charge de première intention des patients atteints d'un neuroblastome à haut risque. Chez ce type de patients, l'ajout de dinutuximab au traitement de référence utilisé au préalable permet de prolonger la SSE et la SG, mais il est associé à de graves effets secondaires exigeant une prise en charge médicale et infirmière intensive, comme les douleurs, l'hypotension, la rétention liquidienne, le syndrome de fuite capillaire et le risque d'infection.

Les quatre comptes rendus transmis par les cliniciens conviennent que la population de patients pour laquelle une demande de remboursement est présentée représente des patients qui, dans la pratique clinique, recevraient un traitement par le dinutuximab. Toutefois, les définitions du neuroblastome à haut risque diffèrent légèrement entre les comptes rendus. Trois des comptes rendus notent que les patients qui subissent une rechute (un clinicien précise qu'il fait référence à un neuroblastome récidivant ou réfractaire) ne font pas partie de la demande de remboursement et que ces patients pourraient sans doute tirer profit d'un traitement par le dinutuximab et le FSC-GM, en association avec de l'irinotécan et du témozolomide.

Le dinutuximab peut être utilisé en complément du traitement de référence administré au préalable dans le cadre de la prise en charge de première intention du neuroblastome à haut risque. Le traitement associant le dinutuximab au FSC-GM, à l'IL-2 et à l'AR doit faire suite à la chimiothérapie d'induction, à la GCSA et, éventuellement, à la chirurgie et à la radiothérapie. Le dinutuximab ne devrait être administré qu'aux patients atteints d'un neuroblastome à haut risque, et son diagnostic repose à la fois sur les résultats des examens d'imagerie et les caractéristiques des échantillons tumoraux à la biopsie. Trois comptes rendus transmis par les cliniciens (un groupe de deux et un clinicien à part) indiquent que le dinutuximab ne serait pas aussi efficace si le FSC-GM n'était pas administré. Ce dernier clinicien mentionne également que l'administration de dinutuximab sans FSC-GM représente une option de traitement raisonnable dont l'efficacité a été prouvée.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints d'un neuroblastome : un important fardeau sur les patients et les familles

Le neuroblastome se manifeste par une gamme étendue de symptômes, lesquels, dans de nombreux cas, sont généraux et non spécifiques. Il s'agit notamment de douleurs, de maux de ventre, de léthargie, de perte ou de gain de poids, de fièvre, de formation d'ecchymoses (particulièrement autour des yeux), de claudication, de la présence d'une masse palpable, de modifications de la peau et d'autres symptômes évocateurs d'une infection. Au départ, le neuroblastome peut faire l'objet d'un diagnostic erroné en raison de la nature non spécifique des symptômes, raison pour laquelle les patients peuvent ne pas être correctement diagnostiqués jusqu'au moment où les symptômes deviennent très graves. La prise en charge de première intention du neuroblastome à haut risque comporte un traitement multimodal, qui peut inclure toutes ces interventions ou certaines d'entre elles : chimiothérapie d'induction, résection chirurgicale, radiothérapie et chimiothérapie à haute dose avec GCSA. Presque tous les traitements sont administrés en milieu hospitalier et, pendant près de 18 mois, les familles passent le plus clair de leur temps dans les hôpitaux. Le traitement actuel du neuroblastome à haut risque a des répercussions physiques, psychologiques et émotionnelles énormes sur les patients et leurs aidants. Le traitement provoque un grand nombre d'effets secondaires, qui peuvent avoir une incidence importante ou très importante sur les patients, notamment neutropénie, fièvre, nausées, vomissements, douleurs, perte de cheveux et perte auditive. La réponse au traitement varie largement d'un patient à l'autre. Les traitements actuels peuvent entraîner des complications graves, dont la perforation intestinale. Les obstacles à l'accès au traitement sont, entre autres, le faible nombre de centres locaux de traitement, le manque d'aide de la part des travailleurs sociaux, l'insuffisance de l'assurance-emploi compte tenu de la durée du traitement et le fardeau financier du transport à destination et en provenance des hôpitaux.

Valeurs des patients au sujet du traitement : effets secondaires plus tolérables et plus facilement maîtrisables; consentement à tolérer les difficultés liées à l'accès au traitement et aux effets secondaires

Actuellement, le traitement de référence du neuroblastome à haut risque consiste en l'administration de FSC-GM, d'IL-2 et d'AR. Ce traitement s'accompagne également d'un grand nombre d'effets secondaires qui peuvent être graves, notamment la rétention liquidienne, les douleurs, l'hypertension ou l'hypotension, la fièvre, les troubles respiratoires, la fatigue, la somnolence, les nausées, les vomissements, les réactions allergiques et des changements de la vision. La maîtrise de la douleur, en particulier, est un

problème souvent mentionné. Certains parents trouvent les effets secondaires du traitement par le dinutuximab plus faciles à tolérer et à maîtriser que ceux des traitements antérieurs. À cause de la fréquence des administrations des médicaments et du temps passé à l'hôpital, le traitement par le dinutuximab constitue un lourd fardeau financier. Au total, 23 personnes ayant répondu à un sondage et les cinq familles interrogées ont eu une expérience directe du traitement par le dinutuximab. Au total, 16 personnes ayant participé au sondage ont eu une expérience directe du traitement par le dinutuximab en première intention. D'après l'expérience globale des parents dont les enfants ont reçu du dinutuximab en traitement du neuroblastome à haut risque, les effets secondaires, bien que difficiles à prendre en charge, valent la peine d'être supportés s'il existe une chance d'éradiquer le cancer dont souffre leur enfant et de lui donner la meilleure chance de survie possible.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

L'analyse économique présentée au comité d'experts du PPEA par l'United Therapeutics Canada Corp. compare l'immunothérapie par le dinutuximab, administrée dans le cadre d'un traitement multimodal de consolidation (en association avec le FSC-GM, l'AR et l'IL-2) à la monothérapie par l'AR, chez des enfants atteints de neuroblastome à haut risque.

Fondement du modèle économique : données tirées de l'étude 301, de la documentation publiée et d'autres sources

Le modèle présenté est un modèle de survie partitionnée de trois états de santé : stable, échec et décès. Les états de santé sont choisis en conformité avec le cheminement clinique. La structure du modèle est identique chez les patients traités par le dinutuximab ou par le comparateur. L'état de santé est qualifié d'« échec » s'il y a eu rechute, progression de la maladie ou cancer secondaire, alors qu'il est qualifié de « stable », si les patients étaient en vie, sans avoir connu d'échec thérapeutique. Les taux de SG, de SSE et d'effets secondaires sont tirés de l'étude 301. Les couts liés au médicament proviennent de la documentation publiée ou de bases de données, ou ont été fournis par le demandeur (United Therapeutics Canada Corp). Les données sur les utilités sont tirées de la documentation publiée et des opinions des experts.

Couts liés au médicament : couts très élevés

Le cout de l'association médicamenteuse comprenant le dinutuximab (pour les six cycles) est de 273 201 \$. Le dinutuximab est administré en association avec le FSC-GM, l'AR et l'IL-2 au cours de six cycles de traitement. Dans le modèle, la surface corporelle supposée est de 0,65 m², compte tenu de la surface corporelle moyenne observée dans l'étude 301.

- Le dinutuximab coûte 12 850 \$ par flacon de 17,5 mg, à administrer par voie intraveineuse. La dose recommandée de dinutuximab est de 17,5 mg/m² par jour, du 4^e au 7^e jour des premier, troisième et cinquième cycles. Pour le deuxième et le quatrième cycle, la dose recommandée de dinutuximab est de 17,5 mg/m² du 8^e au 11^e jour.
- Le FSC-GM est administré par injection sous-cutanée du 1^{er} au 14^e jour des premier, troisième et cinquième cycles à une dose de 250 µg/m²/jour. Le FSC-GM coûte 323,72 \$ par flacon de 250 µg.
- L'AR est administré par voie orale deux fois par jour, à une dose de 80 mg/m², pour une dose quotidienne totale de 160 mg/m²/jour, du 11^e au 24^e jour des premier, troisième et cinquième cycles et du 15^e au 28^e jour des deuxième, quatrième et sixième cycles. L'AR coûte 1,92 \$ par comprimé de 40 mg.
- L'IL-2 est administrée à une dose de 3 millions d'unités internationales (UI) par m²/jour par perfusion intraveineuse continue pendant 96 heures, les 1^{er} et 4^e jours et à 4,5 millions d'UI du 8^e au 11^e jour du deuxième et du quatrième cycle. L'IL-2 coûte 530,27 \$ par flacon de 18 millions d'UI. Pour administrer l'IL-2, le patient doit être admis à l'unité de soins intensifs, dans 11 % des cas, et dans un service hospitalier standard dans le reste des cas.

Estimation du rapport cout/efficacité : le traitement pourrait ne pas être rentable en raison de l'incertitude reliée au bénéfice clinique à long terme

Les principales hypothèses et limites de l'évaluation économique soumise ont été les suivantes :

- Admission à l'unité de soins intensifs pour l'administration d'IL-2 : dans le scénario de référence soumis par le fabricant, on suppose que 11 % des patients devaient être admis à l'unité de soins intensifs pour recevoir l'IL-2, alors que le reste des patients devait simplement être hospitalisé. Selon le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA, il n'est pas nécessaire d'admettre le patient à l'unité de soins intensifs pour lui administrer l'IL-2. De ce fait, les couts pour 11 % des patients qui devaient être admis à l'unité de soins intensifs sont surestimés.
- Estimation du cout par journée d'hospitalisation : dans le rapport pharmaco-économique soumis par le fabricant, le cout estimé pour une journée d'hospitalisation s'élevait à 1 397,02 \$. Selon le GOE, ce montant représente vraisemblablement une sous-estimation du véritable cout de l'hospitalisation nécessaire pour administrer une chimiothérapie chez cette population de patients.

- Incapacité d'adapter le délai jusqu'à la « guérison » à une durée supérieure à 6,5 années : cette incapacité donne lieu à une surestimation du bénéfice lié à la survie attribué au dinutuximab.
- Horizon temporel : une autre limite est l'horizon temporel de 100 ans choisi par le demandeur. D'après le GOC, un horizon temporel de 75 ans serait plus raisonnable en raison de l'incertitude des résultats à long terme et du manque de données permettant d'étayer cet horizon temporel, qui est beaucoup plus long que les durées de suivi provenant des données disponibles.

La meilleure estimation du cout et de l'effet différentiels de l'association comprenant le dinutuximab comparativement à l'isotrétinoïne :

- Le GOE, dans sa nouvelle analyse, estime que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est de 73 391 \$ par AVAQ (année de vie ajustée en fonction de la qualité). Dans le cas où 15 % des patients ont besoin d'un deuxième flacon de dinutuximab, le RCED serait vraisemblablement de 81 039 \$ par AVAQ.
- Si l'on tient compte du gaspillage, le RCED se situe vraisemblablement entre 55 544 \$ par AVAQ et 137 836 \$ par AVAQ. La valeur inférieure représente le cas où chaque flacon est parfaitement adapté au patient auquel il est destiné et où le cout par mg se maintient. La valeur supérieure, fournie par le demandeur, représente le scénario dans lequel la surface corporelle maximale observée durant l'essai s'applique à tous les patients du modèle.
- Le cout supplémentaire du dinutuximab est de 347 793 \$, selon la nouvelle analyse du GOE. Les différences de cout sont fortement influencées par le cout du médicament, le gaspillage et les couts de la surveillance de l'administration.
- L'effet clinique supplémentaire du dinutuximab est, selon la nouvelle analyse du GOE, d'approximativement 4,74 AVAQ. Les bénéfices liés à la survie offerts par le dinutuximab au-delà du suivi durant l'essai sont un important facteur qui contribue à cette différence dans les AVAQ.
- Le GOC pense que le fabricant estime que la population admissible est relativement plus importante que celle qui devrait avoir besoin d'être traitée au Canada. Selon le GOC, des 41 ou 42 patients présentant un neuroblastome de haut risque par année, sur lesquels a porté l'analyse d'impact budgétaire, un petit groupe souffrira de neuroblastome primaire évolutif et, par conséquent, il ne réunit pas les conditions nécessaires pour recevoir d'emblée une immunothérapie. Pour que l'estimation soit juste, on devrait plutôt compter sur près de 35 patients par année. Dans la nouvelle analyse du scénario effectuée par le GOE, la taille de la population admissible au traitement par le dinutuximab se limite à 35 patients durant la première année et à 36, durant la deuxième et la troisième année. L'impact budgétaire estimé dépend du nombre de patients qui reçoit le dinutuximab.

Conclusions globales relatives au modèle soumis :

- Compte tenu des données dont on dispose pour étayer le modèle, il s'agit d'une représentation fidèle de notre compréhension actuelle. Toutefois, il reste une incertitude importante pour ce qui est des résultats à long terme chez cette population de patients et les résultats de ce modèle sont sensibles à l'horizon temporel choisi. Dans sa nouvelle analyse, le GOE explore un horizon temporel de 75 ans. Mais ce modèle est étayé par les données sur le suivi à cinq ans provenant d'un seul essai comparatif randomisé. Au-delà de cet horizon temporel, les résultats sont incertains.
- Bien que le GOE ait mené une nouvelle analyse, les résultats sont peu différents de l'analyse de référence soumise par le fabricant. Les recommandations du GOC concernant les hypothèses cliniques incluses dans le modèle laissent entendre que ce modèle reflète fidèlement notre compréhension actuelle de l'effet du dinutuximab dans le traitement du neuroblastome. Bien que des données sur un suivi légèrement plus long soient incluses dans le rapport d'orientation clinique, la durée sur laquelle portent les résultats prédits par le modèle économique dépasse grandement celle pour laquelle nous disposons de données. Le GOE devrait mettre en évidence le manque de données à très long terme permettant de valider les prédictions du modèle; même les données sur le suivi jusqu'en 2016 représentent un laps de temps court comparativement à un horizon temporel de 75 ans.
- On a comparé les résultats du modèle se fondant sur les données sur la survie par la méthode d'estimation de Kaplan-Meier sur 83 mois à ceux obtenus à l'aide de courbes de survie paramétriques et on a mis à l'épreuve l'incidence du seuil de délai jusqu'à la guérison. Les courbes de survie paramétriques donnant des informations sur l'évolution de la maladie pendant les différents états de santé et les hypothèses relatives à un seuil de délai jusqu'à la guérison entraînent une surestimation de l'AVAQ par le dinutuximab par rapport à l'AR et une sous-estimation des couts du dinutuximab par rapport à l'AR. Bien que ces différences ne soient pas notables, elles font paraître le RCED du dinutuximab par rapport à l'AR plus favorable que celui obtenu à l'aide des données observées.
- Dans sa nouvelle analyse, le GOE explore l'effet d'une taille de flacon de dinutuximab adaptée au patient ou celui d'un gaspillage nul; le RCED a été de 55 544 \$ par AVAQ. Dans sa nouvelle analyse, le GOE explore aussi le scénario selon lequel 15 % des patients auraient besoin d'un deuxième flacon de dinutuximab.
- Le schéma thérapeutique par le dinutuximab comporte l'administration de FSC-GM, au cout de 323,72 \$ par flacon de 250 µg, fait invérifiable dans le contexte canadien.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : incapacité d'évaluer le gaspillage

La principale limite de l'analyse de l'impact budgétaire est l'incapacité d'évaluer le gaspillage. On n'utilise qu'une partie de chaque flacon de dinutuximab pour administrer la dose habituelle et le reste est gaspillé. Ce paramètre ne peut pas être modifié ou exploré par le GOE. Toutes les limites du modèle soumis par le fabricant sont intrinsèques à l'analyse de l'impact budgétaire.

Pour connaître les autres considérations liées à la mise en œuvre, veuillez consulter l'annexe 1 : Réponse du CEEP aux questions sur la mise en œuvre du GCP.

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, oncologue |
| Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne | Cameron Lane, patient |
| D ^r Matthew Cheung, oncologue | D ^r Christopher Longo, économiste |
| 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 |

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

- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Comme la recommandation initiale du CEEP a respecté les critères permettant de l'entériner en tant que recommandation finale, une réunion de reconsidération par le CEEP n'a pas été nécessaire et les discussions et le vote portant sur la recommandation finale n'ont pas eu lieu.

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 du dinutuximab dans le traitement du neuroblastome, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun des 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. propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

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 SUR LA MISE EN ŒUVRE DU GCP

| Question du GCP | Recommandation du CEEP |
|---|---|
| <p>Traitements financés à l'heure actuelle</p> <ul style="list-style-type: none"> Jusqu'à présent, les protocoles de chimiothérapie ou les essais cliniques en cours du COG étaient considérés comme des traitements de référence. Les options thérapeutiques comprennent les schémas de chimiothérapie multiagent (et la GSCA si les patients y sont admissibles) ou l'isotrétinoïne (AR). Les patients sont inscrits aux essais cliniques et dans certains territoires de compétence, le traitement est administré à l'extérieur de la province ou du territoire dans des centres de transplantation en hématologie ou en oncologie pédiatrique. | <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP reconnaît que le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR est considéré depuis plusieurs années déjà comme le traitement de référence du neuroblastome à haut risque. |
| <p>Population de patients admissibles</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite obtenir des éclaircissements sur la nécessité de limiter l'accès au dinutuximab pour le traitement du neuroblastome à haut risque, de même que sur la définition de cette maladie, car cela faciliterait la mise en œuvre de la recommandation de remboursement. Si le traitement d'association par le dinutuximab faisait l'objet d'une recommandation de remboursement, il faudrait envisager de traiter pendant une durée limitée les patients atteints d'un neuroblastome à haut risque qui reçoivent actuellement un schéma de traitement différent (p. ex., l'isotrétinoïne en monothérapie). Le GCP indique que le traitement du neuroblastome récidivant ou réfractaire est actuellement couvert en vertu du Programme d'accès spécial. Il souhaite déterminer s'il est possible de généraliser les résultats de l'étude 301 à cette population de patients. | <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP prend note de la réponse du GOC concernant la possibilité de généraliser les données sur l'utilisation du dinutuximab (voir le tableau 2 du rapport d'orientation clinique : Évaluation de la possibilité de généraliser les données sur l'utilisation du dinutuximab dans le traitement du neuroblastome) en ce qui concerne la définition du neuroblastome à haut risque, et à l'instar du GOC, il convient que, quelle que soit la définition précise du neuroblastome à haut risque (qui peut varier légèrement au fil du temps), les patients chez lesquels on envisagerait un traitement par le dinutuximab sont ceux qui sont traités pour un neuroblastome à haut risque, c'est-à-dire par le biais des interventions suivantes : chimiothérapie d'induction, résection chirurgicale, le cas échéant, et chimiothérapie à haute dose avec GCSA (± radiothérapie) avant l'instauration de l'immunothérapie. Les patients atteints au départ d'une maladie à faible risque, qui présentent par la suite des récurrences ou une progression vers un neuroblastome à haut risque devraient être admissibles au traitement par le dinutuximab (comme l'établissent les critères d'inclusion de l'étude 301). Le Comité et le GOC considèrent également qu'il n'y a pas actuellement de place pour le dinutuximab dans la population de patients atteints de neuroblastome à haut risque (sauf dans le cas mentionné ci-dessus). Comme le traitement d'association par le dinutuximab fait partie depuis plusieurs années déjà du traitement de référence du neuroblastome à haut risque, le CEEP estime qu'il est peu probable que l'on doive utiliser le dinutuximab pendant une durée limitée chez les patients qui reçoivent une monothérapie par l'AR dans le cadre d'un traitement de première intention. Le CEEP note que les patients qui présentent un neuroblastome récidivant ou réfractaire sont exclus de la présente demande de remboursement, mais il reconnaît que le financement du traitement revêt une importance particulière aux yeux de ces patients qui représentent une population unique (et de leur famille) ainsi que des cliniciens. Les données de l'essai clinique (étude 301) renseignent seulement sur l'utilisation du dinutuximab dans le cadre d'une prise en charge de première intention du neuroblastome à haut risque et ne sont donc pas généralisables au contexte d'une maladie récidivante ou réfractaire. Les données portant sur l'utilisation du dinutuximab en association avec du témozolomide ou de l'irinotécan sont prometteuses dans le contexte d'une maladie récidivante ou réfractaire et cette stratégie est devenue au Canada l'une des options thérapeutiques standards du neuroblastome récidivant ou réfractaire. |

| Question du GCP | Recommandation du CEEP |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Facteurs liés à la mise en œuvre • Le GCP précise que les perfusions de dinutuximab sont longues et que cela constitue une barrière à la mise en œuvre de la recommandation, car il faudrait hospitaliser les patients pour leur administrer le traitement. Le traitement serait administré principalement en milieu hospitalier et comme la couverture et le financement des traitements anticancéreux administrés à l'hôpital diffèrent d'une province et d'un territoire à l'autre, une collaboration avec les hôpitaux sera nécessaire dans le cadre de cette mise en œuvre. • Des ressources supplémentaires en services infirmiers et de pharmacie seront nécessaires pour la prémédication, la préparation du médicament, le temps d'administration et la surveillance des multiples effets indésirables graves dont les réactions aux perfusions et les effets neurotoxiques graves (c.-à-d., douleur neuropathique sévère et neuropathie périphérique). Le temps d'administration de ce traitement est nettement plus long que celui du traitement actuel, ce qui entrave la mise en œuvre, compte tenu des ressources supplémentaires nécessaires de même que de la vitesse de perfusion plus lente utilisée en vue de réduire le risque de réactions au dinutuximab. • Le GCP indique que l'administration du FSC-GM, de l'IL-2 et de l'AR exigera aussi des ressources supplémentaires et augmentera les coûts. Le FSC-GM n'est pas offert au Canada; il est soumis à l'approbation de Santé Canada en vertu du Programme d'accès spécial et certaines provinces ne remboursent pas les médicaments relevant de ce programme, ce qui entrave la mise en œuvre, comme d'ailleurs, le nombre limité de lits disponibles dans les hôpitaux. • Le GCP note qu'on s'attend à un important gaspillage, car le dinutuximab n'est offert qu'à une seule concentration dans un flacon à usage unique, ce qui limite les ajustements posologiques. Par ailleurs, il est peu probable que l'on puisse utiliser le contenu d'un seul flacon pour plusieurs patients étant donné le faible nombre d'enfants atteints d'un neuroblastome à haut risque qui sont de bons candidats au traitement par le dinutuximab. Les flacons de dinutuximab doivent être réfrigérés; une fois dilué, le médicament doit aussi être réfrigéré et utilisé dans les 24 heures suivant sa préparation, ce qui constitue un autre obstacle à la mise en œuvre de la recommandation de remboursement. | <ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP admet que le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR fait partie du traitement de référence des patients atteints d'un neuroblastome à haut risque depuis plusieurs années déjà et que les centres qui administrent ce traitement possèdent une bonne expérience de la prise en charge des effets toxiques et des méthodes permettant d'atténuer les symptômes associés à l'immunothérapie. • Le CEEP indique que le FSC-GM n'est pas offert au Canada, qu'il est soumis à l'approbation de Santé Canada en vertu du Programme d'accès spécial et que certaines provinces ne remboursent pas les médicaments relevant de ce programme. Les données dont on dispose chez cette population de patients portent sur un traitement d'association (c.-à-d., l'administration conjointe de dinutuximab avec du FSC-GM, de l'IL-2 et de l'AR). Le CEEP conclut donc qu'il sera nécessaire d'assurer un accès continu au FSC-GM, et à cette fin, les autorités sanitaires canadiennes devront envisager le recours à des mécanismes adaptés. • La posologie du traitement étant basée sur le poids, seule une partie de chaque flacon de dinutuximab est utilisée lors d'une posologie type et le reste est gaspillé; par ailleurs, les patients pourraient avoir besoin de plus d'un flacon de dinutuximab. Par conséquent, le CEEP s'attend à un important gaspillage de dinutuximab, car les flacons sont à usage unique (ce qui limite les ajustements posologiques), que la préparation de dinutuximab est stable pendant 24 heures seulement, et qu'il est peu probable de pouvoir utiliser le contenu d'un même flacon pour plusieurs patients en raison du petit nombre d'enfants atteints de neuroblastome à haut risque qui pourraient être de bons candidats au traitement par le dinutuximab. Le Comité conclut donc que les autorités sanitaires devront mettre en place des mécanismes de réduction des pertes dues au gaspillage au moment de l'application d'une recommandation de remboursement du dinutuximab, notamment en plaidant pour l'offre de flacons de plus petite taille. |
| <p>Séquence et priorité des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le GCP souhaite déterminer quelles sont les options de traitement comprenant le dinutuximab qui sont appropriées dans le cadre de la prise en charge de cette maladie. | <ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP note qu'il n'existe pas actuellement de données étayant le recours à d'autres options de traitement après la fin de l'immunothérapie par le dinutuximab dans ce contexte. Il conclut donc que la séquence optimale d'administration du dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR n'est toujours pas établie. |
| <p>Test diagnostique compagnon/autre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun. | |

AR = acide rétinoïque; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme canadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; COG = Children's Oncology Group; FSC-GM = facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = Groupe d'orientation clinique du PPEA, GOE = Groupe d'orientation économique du PPEA; GSCA = greffe de cellules souches autologues; IL-2 = interleukine-2; SG = survie globale; SSE = survie sans évènement.