

UNITUXIN^{MC} – Neuroblastome

Avis transmis à la ministre en septembre 2019

Marque de commerce : Unituxin

Dénomination commune : Dinutuximab

Fabricant : U.T.C.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 3,5 mg/ml (5 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Unituxin^{MC}, en association avec le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (FSC-GM; *GM-CSF*), l'interleukine-2 (IL-2) et l'isotrétinoïne, sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement du neuroblastome à haut risque, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Inscription de Proleukin^{MC};
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- ◆ en association avec l'isotrétinoïne, l'interleukine-2 et le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages, pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque, chez les enfants et les adolescents :
 - qui ont complété la thérapie d'induction et le traitement de consolidation multimodal, y compris la greffe de cellules souches autologues et la radiothérapie;
et
 - qui ont au moins atteint une réponse partielle avant la greffe de cellules souches;
et
 - dont le statut de performance est de 50 % ou plus selon l'échelle de Karnofsky.

L'autorisation est donnée pour un maximum de 6 cycles de traitement.

Il est à noter qu'un protocole de traitement modifié qui n'inclut pas l'interleukine-2 ne sera pas autorisé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À l'intention du public

Le dinutuximab (Unituxin^{MC}) est utilisé pour traiter les enfants et les adolescents atteints d'un neuroblastome à haut risque. Le traitement actuel de cette maladie consiste en trois étapes : 1) une induction avec des chimiothérapies, 2) une consolidation avec des chimiothérapies et une greffe de cellules souches et 3) un traitement d'entretien. Près de la moitié des patients qui obtiennent une rémission clinique après la greffe de cellules souches vont toutefois connaître une rechute.

Le dinutuximab est donné en même temps que l'isotrétinoïne et des cytokines, soit après la greffe de cellules souches. Le but du traitement est de prévenir une rechute. Jusqu'à tout récemment, les patients recevaient cette association dans le cadre d'un programme d'accès spécial de Santé Canada.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du dinutuximab, en association avec l'isotrétinoïne et des cytokines, repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats semblent montrer que cette association prévient les rechutes et prolonge la vie des patients en comparaison de l'isotrétinoïne seule, un traitement historiquement utilisé. Toutefois, ce médicament cause des effets indésirables importants, comme de la douleur et des réactions allergiques. Depuis la publication des résultats de cette étude, le dinutuximab représente le traitement standard du neuroblastome à haut risque, en association avec l'isotrétinoïne et des cytokines.

Le coût d'un traitement de six cycles de l'association à base de dinutuximab est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé comparativement à l'isotrétinoïne seule. De plus, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, ce traitement entraînerait des dépenses additionnelles d'environ six millions de dollars pour les établissements de santé pour le traitement de 22 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches aidants de retarder les rechutes le plus longtemps possible et de guérir. Dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande à la ministre de rembourser ce médicament à la condition que son utilisation soit encadrée et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dinutuximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin qui cible spécifiquement le glycolipide GD2, fortement exprimé à la surface des cellules du neuroblastome. La liaison du dinutuximab à sa cible induit des mécanismes de cytotoxicité qui aboutissent à la lyse de ces cellules.

Le FSC-GM (sargramostim) et l'IL-2 (aldesleukin, Proleukin^{MC}) sont des cytokines produites par les cellules immunitaires ayant un large spectre d'activité biologique. Les effets antinéoplasiques du dinutuximab sont intensifiés par ces cytokines.

L'isotrétinoïne (Accutane^{MC}) est un dérivé de la vitamine A qui favorise la différenciation des cellules du neuroblastome et inhibe leur croissance.

Le dinutuximab est indiqué « lorsqu'il est utilisé en concomitance avec un facteur stimulant les colonies de granulocyte-macrophage (FSC-GM), de l'interleukine-2 (IL-2) et de l'acide 13-cis rétinol (AR), pour le traitement de neuroblastomes à risque élevé chez les patients pédiatriques, qui ont au moins atteint une réponse partielle dans le cadre d'une thérapie antérieure de première ligne, multiagents et multimodale ». Il s'agit de la première évaluation d'Unituxin^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que de 2009 à 2013, environ 380 enfants (76 cas en moyenne annuellement) ont reçu un diagnostic de neuroblastome et que 68 enfants (14 cas en moyenne annuellement) en sont décédés. Selon les plus récentes données du *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), l'incidence annuelle du neuroblastome est de 10,2 cas par million d'enfants âgés de moins de 15 ans (Howlader 2012). L'âge médian au diagnostic est d'environ 18 mois et 90 % des enfants auront leur diagnostic avant l'âge de 5 ans (Tolbert 2018). Bien qu'il s'agisse d'un cancer rare, le neuroblastome est le cancer pédiatrique le plus diagnostiqué au cours de la première année de vie (Tolbert). Le taux de survie relative à 5 ans est de 75,2 % chez les enfants âgés de moins de 15 ans (< 1 an : 91,8 %; entre 1-4 ans : 67,5 %) (Howlader).

Les patients atteints d'un neuroblastome peuvent être classés selon le risque qu'ils présentent avant le traitement auquel ils seront exposés. La classification *International Neuroblastome Risk Group* (INRG) sert à orienter le plan de traitement et informe sur le pronostic des patients. Cette classification prend en considération le stade de la maladie, l'âge au diagnostic et certaines caractéristiques de la tumeur. Selon les facteurs de risque présents, les patients sont classés à risque très faible, faible, intermédiaire ou élevé et présentent une survie sans événement à 5 ans supérieure à 85 %, entre 75 et 85 %, entre 50 et 75 % et moins de 50 %, respectivement (Tolbert, Cohn 2009).

Le neuroblastome à haut risque représente approximativement la moitié des nouveaux cas diagnostiqués (Cohn 2009, Cole 2012, Santana 2007, Weinstein 2003, Yu 2010). Il est généralement traité par une approche multimodale en trois phases : l'induction, la consolidation et l'entretien, pour une durée totale approximative de traitement de 18 mois (Tolbert, Smith 2018). Malgré cela, le pronostic des patients demeure sombre, avec un taux de survie globale à 5 ans d'environ 50 % (Pinto 2015).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La phase d'induction a pour objectif de réduire la charge tumorale pour permettre la résection chirurgicale de la tumeur primaire. Les patients reçoivent de 4 à 8 cycles de polychimiothérapies intensives qui peuvent inclure un sel de platine (cisplatine, carboplatine), un agent alkylant (cyclophosphamide), un alcaloïde (vincristine), une anthracycline (doxorubicine) ou un inhibiteur de topoisomérase (étoposide, topotécan) (Tolbert, Smith). Les cellules souches sont prélevées pendant la chimiothérapie d'induction en prévision d'une greffe autologue. La phase de consolidation comprend une chimiothérapie myéloablatrice qui a pour objectif d'éliminer la maladie résiduelle minimale, suivie d'une greffe autologue de cellules souches et d'une radiothérapie (Tolbert, Smith). Différents régimes de chimiothérapie peuvent être employés pour le conditionnement préalable à la greffe, dont les protocoles CEM (cisplatine/étoposide/melphalan), Bu/Mel (busulfan/melphalan) et TC:CEM (thiotépa/cyclophosphamide : cisplatine/étoposide/melphalan). À la suite de la réimplantation des cellules souches, la radiothérapie est employée pour maximiser le contrôle local en ciblant la tumeur primaire, mais aussi les foyers métastatiques.

Près de la moitié des patients qui obtiennent une rémission clinique à la suite d'un traitement d'induction et de consolidation connaissent une rechute. Cela indique la présence d'une maladie résiduelle minimale résistante. La phase d'entretien a pour objectif de cibler la maladie résiduelle minimale et de prévenir les rechutes (Tolbert, Smith). L'isotrétinoïne était employée comme traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque depuis la fin des années 1990. Depuis 2015, et ce, jusqu'à tout dernièrement, le dinutuximab était accessible dans le cadre du programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada; en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, il est devenu le traitement standard du neuroblastome à haut risque.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ANBL0032 (Yu 2010 et 2014, Saramango 2015) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ANBL0032 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, à celles de l'isotrétinoïne seule. Elle a été réalisée sur 226 patients atteints d'un neuroblastome à haut risque, âgés de moins de 31 ans au diagnostic. Les sujets devaient avoir un statut de performance de 50 % ou plus selon l'échelle de Karnofsky. Ils devaient avoir terminé la thérapie d'induction, la greffe de cellules souches autologues et la radiothérapie. Une réponse partielle devait être au moins atteinte avant la greffe de cellules souches autologues. De plus, la maladie ne devait pas avoir progressé après la greffe. Une stratification a été effectuée selon la réponse prégreffe, le type de protocole d'induction, le nombre de transplantations de cellules souches autologues et l'infusion de cellules souches purgées ou non purgées. Les patients ont été répartis pour recevoir un des deux traitements suivants. Il est à noter que la durée d'un cycle est de 28 jours.

- Association à base de dinutuximab :
 - Dinutuximab par voie intraveineuse à la dose de 25 mg/m²/jour, pendant quatre jours des cycles 1 à 5;
 - FSC-GM par voie intraveineuse ou sous-cutanée à la dose de 250 µg/m²/jour pendant 14 jours par cycle, des cycles 1, 3 et 5;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- IL-2 par voie intraveineuse à la dose de 3 MUI/m²/jour à la semaine 1 et 4,5 MUI/m²/jour à la semaine 2, des cycles 2 et 4;
- Isotrétinoïne par voie orale à la dose de 160 mg/m²/jour pendant 14 jours par cycle, sur 6 cycles.

ou

- Isotrétinoïne par voie orale à la dose de 160 mg/m²/jour pendant 14 jours par cycle, sur 6 cycles.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans événement par les investigateurs. Un événement est défini comme une première rechute, une progression de la maladie, une survenue d'une tumeur maligne secondaire ou un décès. Après la survenue de 61 % des événements attendus en date du 13 janvier 2009, le *Children's Oncology Group* et un comité de surveillance de l'innocuité ont déterminé que l'étude satisfaisait au critère d'arrêt prématuré basé sur la survie sans événement. Tous les patients répartis aléatoirement et recrutés jusqu'à cette date ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter. Une analyse exploratoire a été effectuée le 30 juin 2009, car les données provenant de l'analyse primaire se sont révélées compromises. Le seuil de signification prédéfini pour la survie sans événement de l'analyse principale (janvier 2009), est de 0,0108. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la survie sans événement et la survie globale ont été testées selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 2,1 ans, ainsi que ceux de plusieurs mises à jour exploratoires, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ANBL0032 (Yu 2010 et 2014, Saramango 2015)

Paramètre d'évaluation ^a	Dinutuximab/ FSC-GM/IL-2/ Isotrétinoïne (n = 113)	Isotrétinoïne (n 113)	RRI (IC95%), valeur p
ANALYSE PRIMAIRE DU 13 JANVIER 2009			
Survie sans événement sur 2 ans ^b	66,3 %	46,4 %	0,57 (0,37 à 0,89), p = 0,0115 ^c
Survie sur 2 ans	86,2 %	74,5 %	0,52 (0,30 à 0,92), p = 0,0223 ^d
ANALYSE EXPLORATOIRE DU 30 JUIN 2012^{e,f}			
Survie sans événement sur 2 ans ^b	67 %	51 %	nd
Survie sur 2 ans	83 %	76 %	nd
Survie sans événement sur 4 ans	59 %	48 %	nd
Survie sur 4 ans	74 %	59 %	nd
ANALYSE EXPLORATOIRE DE MARS 2014^e			
Survie sans événement sur 2 ans	67,4 %	52,3 %	nd
Survie sur 2 ans	84,1 %	77,4 %	nd
Survie sans événement sur 4 ans ^b	59,3 %	48,3 %	nd
Survie sur 4 ans	75,1 %	61,0 %	nd
ANALYSE EXPLORATOIRE DU 1^{ER} JUILLET 2016^{e,g}			
Survie sans événement sur 5 ans ^b	56,3 %	46,1 %	p = 0,1136
Survie sur 5 ans	73,2 %	56,4 %	p = 0,0543

FSC-GM : Facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; IL-2 : Interleukine-2; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Résultat estimé, exprimé en probabilité de survie.

b Temps entre la répartition aléatoire et la date de la survenue de l'un de ces événements : première rechute, progression de la maladie, survenue d'une tumeur maligne secondaire ou décès.

c Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,0108.

d Le résultat obtenu est exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.

e Les résultats obtenus sont exploratoires et non ajustés pour la multiplicité des analyses.

f Le nombre de patients est de 114 chacun des groupes.

g Le nombre de patients dans le groupe recevant l'association est de 110 et celui du groupe recevant l'isotrétinoïne est de 113.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est de bonne qualité.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs. Une étude à double insu aurait été difficilement réalisable, en raison de la complexité des schémas posologiques des différents traitements et des effets indésirables propres au dinutuximab et à l'IL-2.
- Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans événement. Il s'agit d'un paramètre d'évaluation jugé pertinent dans le contexte d'un traitement d'entretien du neuroblastome.
- La stratification a été effectuée selon des éléments considérés comme appropriés.
- Le plan statistique est adéquat pour évaluer la survie sans événement et la survie globale.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Le comparateur utilisé est l'isotrétinoïne seule. Étant donné que la valeur thérapeutique de ce dernier n'a jamais été évaluée par l'INESSS, une recension des écrits scientifiques portant sur ce

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

traitement a été réalisée afin de l'apprécier. Trois études ont été retenues pour son évaluation : une étude de phase III (Matthay 1999, 2009 et 2014), une étude rétrospective (Park 2010) et une étude en contexte d'utilisation en vie réelle (Radhakrishnan 2018). Une revue systématique de Cochrane a aussi été répertoriée (Peinemann 2015 et 2017). L'INESSS est d'avis que ce traitement n'est pas moins efficace que l'absence de traitement. En l'absence d'autres options thérapeutiques, il est considéré comme un comparateur acceptable en neuroblastome à haut risque.

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient tous âgés de 15 ans ou moins, avec une grande proportion de patients de 18 mois ou plus (96 %); l'âge moyen est de 4,1 ans. La plupart des sujets étaient atteints d'un neuroblastome de stade International Neuroblastoma Staging System (INSS) de 4 (85 %). Une forte proportion de patients avait obtenu une très bonne réponse partielle avant la greffe de cellules souches (42 %); 92 % des sujets ont reçu une seule greffe.
- Un léger débalancement est noté quant aux caractéristiques suivantes : le stade INSS, le statut N-myc proto-oncogene protein (MYCN), la ploïdie tumorale et le nombre de greffes reçues. Ce sont des facteurs pronostics qui auraient pu favoriser le groupe dinutuximab. Or, selon les experts consultés, le débalancement n'est pas suffisant pour compromettre l'interprétation des résultats.
- Somme toute, la population est représentative de celle qui est traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Il est à noter qu'aucune étude n'a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'association FSC-GM/IL-2/isotrétinoïne (sans dinutuximab). De surcroit, la plus récente mise à jour d'une étude non randomisée rétrospective évaluant l'efficacité du dinutuximab seul pour le traitement du neuroblastome à risque élevé a révélé que le dinutuximab seul n'a aucun avantage par rapport à une chimiothérapie (Simon 2011). Toutefois, le schéma posologique du dinutuximab ainsi que la population de cette étude diffèrent légèrement de ceux de l'étude ANBL0032. Aussi, la molécule de dinutuximab étudiée dans l'essai ANBL0032 n'est pas la même que celle commercialisée au Canada. Une dose différente est d'ailleurs recommandée (25 mg/m²/jour contre 17,5 mg/m²/jour). Toutefois, selon Santé Canada, les résultats de l'étude DIV-NB-201 ont démontré la bioéquivalence entre les deux produits à ces doses.

Efficacité

Les résultats obtenus lors de l'analyse primaire montrent que l'association à base de dinutuximab diminue le risque de survenue d'événements estimé sur deux ans de 43 % par rapport à l'isotrétinoïne seule. Cette diminution est non statistiquement significative, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0108. Une analyse *post-hoc* a été demandée par les agences réglementaires aux fins d'ajustement quant à certains paramètres (statut MYCN, ploïdie de l'ADN, histologie de la tumeur). Les résultats concordent avec ceux de l'analyse primaire. L'analyse confirmatoire des données récoltées en juin 2009 est aussi concordante avec l'analyse primaire. En raison de la séquence hiérarchisée, l'analyse de la survie globale est exploratoire. Les résultats suggèrent que le pourcentage estimé de patients en vie sur deux ans est supérieur dans le groupe dinutuximab, et ce, dans les deux analyses effectuées (janvier et juin 2009). Il est à noter que quatre patients qui ont reçu les six cycles d'isotrétinoïne ont ensuite reçu six cycles de l'association à base de dinutuximab (*crossover*). Au moment de l'analyse de janvier 2009, 42 % des sujets ont eu un cancer qui a récidivé, soit 34,5 % dans le groupe dinutuximab et 45,9 % dans le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

groupe isotrétinoïne. La plupart des récurrences se situait au niveau des os (45,7 %) et de la moelle osseuse (40 %).

Une analyse de sous-groupe a été effectuée sur les patients ayant eu une maladie résiduelle après la greffe, qui est un facteur de mauvais pronostic (n = 25). Tous ces patients étaient âgés de 18 mois ou plus au diagnostic et avaient une histologie défavorable. La plupart avait un stade INSS de 4 (92 %), un statut MYCN non amplifié (71 %), une diploïdie (60 %) et une réponse partielle avant la greffe (84 %). Cette analyse révèle que la survie sans événement et la survie estimées sur deux ans sont de 36 et 76 %, respectivement. Bien que l'analyse de ces données dans cette sous-population soit non comparative et exploratoire, les résultats obtenus sont jugés cliniquement importants.

Les analyses subséquentes effectuées en 2012, 2014 et 2016, basées sur des données encore immatures pour le groupe dinutuximab, suggèrent que la survie sans événement et la survie globale sont supérieures avec l'association dinutuximab. Puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ces analyses supplémentaires sont exploratoires. Il est à noter qu'il semble y avoir une diminution de l'effet de l'association dinutuximab dans le temps. Il existe une incertitude de l'effet de l'association à base de dinutuximab à long terme, en raison de la nature exploratoire des analyses effectuées.

Innocuité

L'association à base de dinutuximab est associée une toxicité importante. Les effets indésirables d'intérêt dans le groupe dinutuximab sont la douleur, le syndrome de fuite capillaire et les réactions d'hypersensibilité. La douleur neuropathique était principalement localisée à l'abdomen. Elle était de grade 3 à 4 chez 52 % des patients du groupe dinutuximab, comparativement à 6 % dans le groupe isotrétinoïne seule. Cette douleur serait associée au dinutuximab, lorsqu'il se lie au glycolipide GD2 localisé sur les nerfs périphériques. Le syndrome de fuite capillaire était présent chez 23 % des patients du groupe dinutuximab, avec une plus grande fréquence aux cycles 2 et 4, où l'IL-2 est administrée. Cet effet indésirable n'a été observé chez aucun sujet du groupe isotrétinoïne. Les réactions d'hypersensibilité étaient de grade 3 à 4 chez 25 % des patients du groupe dinutuximab, en comparaison de 1 % dans le groupe isotrétinoïne, et seraient associées à l'IL-2, bien qu'une prémédication fût administrée afin de prévenir les toxicités anticipées. Aucun renseignement sur la façon dont les effets indésirables ont été gérés n'a pu être répertorié. Il est à noter que davantage de patients du groupe dinutuximab ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables (16 patients contre 4 patients).

Des données d'innocuité ont été récoltées auprès des patients inclus dans l'étude ANBL0032 après l'arrêt de la répartition aléatoire en janvier 2009. Ces patients ont tous reçu l'association à base de dinutuximab. Les effets indésirables fréquemment observés dans cette population sont l'hypotension (67,2 %), l'hypersensibilité (58,6 %), l'urticaire (53,5 %), le syndrome de fuite capillaire (46,8 %), la fièvre (41,7 %), l'anémie (36 %), l'hypokaliémie (33 %) et la douleur (32,8 %).

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés ci-après proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Actuellement, le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne est le seul traitement disponible au Québec à ce stade de la maladie. Il est devenu la thérapie standard à la suite de la publication des résultats de l'étude ANBL0032. Même si l'analyse primaire n'est pas parvenue à démontrer une différence statistiquement significative concernant la survie sans progression et bien que l'analyse de la survie globale soit exploratoire, les cliniciens jugent que les gains sont cliniquement significatifs sur ces deux paramètres. Ils mentionnent que la valeur p sur la survie sans progression (0,0115) est proche du seuil prédéfini de signification (0,0108). Ils sont d'avis que le niveau de preuve de cette étude est très rare en pédiatrie et qu'un autre essai serait difficile à faire afin de démontrer que ce gain est bien réel. Selon un expert consulté, ce traitement permet de retarder les récives et certains patients sont même considérés comme guéris après cinq ans sans rechute.

En pratique, les cliniciens mentionnent que bien que les effets indésirables soient très importants, la mise en place d'une équipe formée et l'administration de la prémédication aident grandement à la prise en charge de la toxicité. Ils précisent que la douleur neuropathique associée au dinutuximab s'estompe dans les 24 heures suivant la fin de la perfusion.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'une association.

Besoin de santé

Le neuroblastome à haut risque représente 40 à 50 % (Cohn, Cole, Santana, Weinstein, Yu 2010) des nouveaux cas diagnostiqués. Ce type de neuroblastome se propage rapidement et est difficile à traiter. Actuellement, ces patients reçoivent une chimiothérapie très agressive en traitement d'attaque, à laquelle les patients répondent bien. Or, il n'est pas rare d'observer des récurrences si le traitement du neuroblastome se limite à l'administration de cette chimiothérapie. Après cinq à six cycles de traitement, une résection de la tumeur peut être tentée. En thérapie de consolidation, une chimiothérapie à haute dose en association avec une autogreffe est par la suite administrée; une radiothérapie est presque toujours nécessaire. Tous ces traitements sont administrés sur une période d'environ neuf mois et leur intensification est limitée par leur toxicité importante. Si le neuroblastome répond bien à ces thérapies, le patient recevait jusqu'à tout récemment le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne en traitement d'entretien. Puisque l'association n'est plus accessible dans le cadre du PAS de Santé Canada et que l'isotrétinoïne seule n'est plus considérée comme un traitement adéquat, le besoin de santé est considéré comme très important.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, est démontrée pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque.

Motifs de la position unanime

- L'analyse primaire de l'étude ANBL0032 suggère que le dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, réduit de 43 % le risque de survenue d'événements sur deux ans par rapport à l'isotrétinoïne. Toutefois, cette diminution n'est pas statistiquement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

significative.

- Une différence semble se dégager au niveau de la survie en faveur de l'association, mais ce résultat est exploratoire.
- En l'absence de données statistiquement significatives pour la survie sans progression et en raison du caractère exploratoire de la survie globale, une incertitude demeure quant au potentiel gain en faveur de l'association et son ampleur. L'INESSS croit toutefois qu'il est plausible d'observer à long terme un bénéfice clinique.
- La toxicité de l'association à base de dinutuximab est très importante comparativement à celle de l'isotrétinoïne seule. Toutefois, la mise en place d'une équipe formée et l'administration de la prémédication aide grandement à la prise en charge des effets indésirables.
- Cette étude soutient seulement une utilisation du dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne.
- Malgré certaines limites de l'étude ANBL0032, compte tenu du fait que ce traitement est actuellement le traitement standard au Québec, le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne comblerait un grand besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'une fiole contenant 17,5 mg de dinutuximab est de 12 850 \$. Le coût du dinutuximab (5 cycles de 28 jours), à raison de 17,5 mg/m² quotidiennement pendant 4 jours par cycle, est de 257 000 \$. Ce coût tient compte de la surface corporelle moyenne présumée d'un enfant (0,65 m²) de l'étude ANBL0032 (Yu 2010). Il est à noter qu'il est le même pour les enfants ayant une surface corporelle ≤ 1 m².

Le prix d'acquisition, dans les établissements de santé, d'une fiole contenant 22 MUI d'IL-2 est de ■ \$.

Le coût de l'IL-2, à raison de 3 MUI/m² quotidiennement pendant 4 jours (1^{re} semaine du cycle) et 4,5 MUI/m² quotidiennement pendant 4 jours (2^e semaine du cycle) pendant 2 cycles (cycles 2 et 4), est de ■ \$.

Le prix d'acquisition, chez un distributeur américain, dans le cadre du PAS de Santé Canada, d'une fiole de 250 mcg de FSC-GM est estimé à ■ \$ (■ dollars américains). Le coût du FSC-GM, à raison de 250 mcg/m² quotidiennement pendant 14 jours par cycle, sur 3 cycles (cycles 1, 3 et 5), est de ■ \$.

Le prix de vente garanti des capsules de 10 mg et 40 mg d'isotrétinoïne est de 0,93 \$ et de 1,90 \$, respectivement. Le coût de l'isotrétinoïne, à raison de 160 mg/m² quotidiennement pendant 14 jours par cycle, sur 6 cycles, est de 554 \$.

Ainsi, le coût d'un traitement de 6 cycles combinant l'ensemble de ces médicaments est de 276 482 \$. Ce coût est largement supérieur à celui de l'isotrétinoïne seule (554 \$). Les pertes en médicaments sont considérées dans le calcul des coûts en fonction de la durée de stabilité des produits. Notons que le dinutuximab est disponible en un seul format de fiole à usage unique et qu'il y a peu de patients à traiter, ce qui rend improbable le partage de fiole pour réduire ces pertes.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

base de dinutuximab comparativement à l'isotrétinoïne seule pour le traitement d'entretien des neuroblastomes à haut risque. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit l'état stable (survie sans événement), l'état d'échec (survie après un événement) et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 100 ans, ce qui correspond à un horizon sur la vie entière des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ANBL0032 (analyse des données de 2009, rapportée par Yu 2010) à partir desquelles une modélisation paramétrique est appliquée sur les cinq premières années;
- présume un seuil de guérison de la maladie appliqué après cinq ans dans l'état stable, indépendamment du traitement reçu. Les patients considérés comme guéris après ce seuil sont réputés avoir un risque de rechute et de décès ainsi qu'une qualité de vie qui s'apparentent à ceux de la population générale, tout en appliquant des décrets pour tenir compte de l'antécédent de neuroblastome;
- intègre des valeurs d'utilité provenant de la documentation scientifique (Barr 1999), obtenues avec l'*Health Utilities Index Mark 3* (HUI-3), chez des patients pédiatriques avec des tumeurs du système nerveux central;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs, notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts indirects en pertes de productivité des parents des patients atteints par la maladie.

Selon le fabricant, le ratio coût-utilité incrémental probabiliste du traitement d'association à base de dinutuximab s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement à l'isotrétinoïne seule. Le ratio coût-utilité incrémental déterministe est de ■ \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. De plus, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est de ■ et ■ %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Toutefois il a effectué des modifications. Celles ayant le plus d'impact sur l'estimation du ratio coût-utilité incrémental sont les suivantes :

- Coût de traitement : Le fabricant se base sur la surface corporelle moyenne de 0,65 m² pour établir le coût de traitement. Pour le dinutuximab, en considérant une stabilité de 24 heures, cela implique 1 fiole de 17,5 mg par jour de traitement en incluant les pertes. Toutefois, en tenant compte de la posologie (17,5 mg/m²), les patients d'une surface corporelle > 1 m² nécessiteront deux fioles par jour de traitement. Étant donné la non-disponibilité des données détaillées de surface corporelle des patients de l'étude ANBL0032 (Yu 2010), la proportion de patients ayant une surface corporelle > 1 m² a été estimée à 4,5 % à partir des données des fioles du dinutuximab obtenues par les établissements de santé dans le cadre du PAS de Santé Canada. Le coût de traitement de l'association a donc été pondéré pour tenir compte d'une proportion de patients nécessitant l'utilisation de deux fioles par administration (analyse 1a). Deux analyses supplémentaires ont aussi été explorées par l'INESSS. Analyse 1b : analyse de sensibilité selon laquelle le coût du FSC-GM serait augmenté de cinq fois, considérant qu'il est seulement disponible dans le cadre du PAS chez un fournisseur américain et donc, qu'aucun contrôle des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

coûts n'est possible. Analyse 1c : analyse de sensibilité selon l'hypothèse supposant qu'une fiole de dinutuximab serait utilisée d'une journée à l'autre et que donc seulement trois fioles par cycle seraient nécessaires au lieu de quatre, ce qui diminuerait les pertes.

- Efficacité : Le fabricant utilise les données d'efficacité (survie sans événement et survie globale) de l'analyse de 2009 de l'étude ANBL0032 pour informer l'effet du traitement selon des courbes paramétriques. Considérant le suivi médian de 2,1 ans, l'INESSS juge que les données analysées en 2009 sont empreintes d'incertitudes après les deux premières années, en raison du faible nombre de patients à risque ainsi que du large intervalle de suivi rapporté, soit 4 jours à 6,9 ans. À la demande de l'INESSS, le fabricant a fourni de nouvelles courbes paramétriques basées sur les données de l'analyse de 2014 (suivi de 4 ans). L'ampleur de l'effet de l'association en comparaison de l'isotrétinoïne seule semble être réduite lorsque les données de suivi plus long sont utilisées. La prise en compte de cet élément a un impact important sur le résultat pharmacoeconomique, et ce, en défaveur du traitement à l'étude.
- Ressources et suivi médicaux : L'utilisation des ressources et le suivi associé au traitement et à la maladie ont été modulés par l'INESSS afin de représenter ce qui est fait en pratique au Québec. Les coûts associés à l'hospitalisation, aux soins intensifs et au suivi médical sont jugés sous-estimés et ont été modifiés afin d'être plus représentatifs de ceux observés dans l'un des principaux hôpitaux pédiatriques québécois et des honoraires professionnels des médecins spécialistes. De plus, les coûts d'administration des produits intraveineux ont été retirés, car ceux-ci sont inclus dans les coûts d'hospitalisation.
- Mortalité : Des probabilités de décès différentes de celles retenues par le fabricant ont été intégrées dans l'analyse, compte tenu d'études jugées plus représentatives. Ces probabilités sont différentielles pour ce qui est de l'état stable (appliquées après le seuil de guérison) et de l'état d'échec.
 - Pour ce qui est de l'état stable : L'INESSS retient la même approche générale que celle du fabricant, c'est-à-dire calculées à partir des tables de survie canadiennes. Toutefois, le ratio de mortalité appliqué pour prendre en compte le risque additionnel d'avoir un antécédent de neuroblastome a été basé sur une publication du *Childhood Cancer Survivor Study* (Laverdière 2009) réalisée aux États-Unis et au Canada.
 - Pour ce qui est de l'état d'échec : La probabilité de décès retenue est basée sur les résultats d'une étude portant sur un traitement à base d'irinotécan et de témozolomide pour le neuroblastome réfractaire ou récidivant (Mody 2017), ce qui correspond à la pratique actuelle en cas d'échec, selon les experts consultés.

Des limites ont été relevées, notamment :

- Pertes de productivité : Le fabricant inclut des pertes de productivité des parents au cours de la première année dans l'état stable et dans l'état d'échec, indépendamment du traitement reçu. Il a été jugé par l'INESSS que les pertes de productivité des parents pourraient être d'ampleur plus importante avec le dinutuximab étant donné que le patient est hospitalisé plusieurs jours par cycle. Cela n'est pas considéré dans l'analyse. Le ratio pourrait alors être supérieur à celui présenté.
- Effets indésirables : L'impact sur la qualité de vie et les coûts de prise en charge des effets indésirables ne sont pas captés adéquatement dans l'analyse. L'effet délétère de l'administration du dinutuximab et de l'IL-2 est mal valorisé dans le temps et certains coûts de gestion des effets indésirables semblent surestimés, tandis que d'autres, sous-estimés. Toutefois, cela a peu

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'impact sur les résultats considérant que le temps de traitement ainsi que les effets indésirables sont restreints dans le temps.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association à base de dinutuximab à l'isotrétinoïne seule pour le traitement d'entretien des neuroblastomes à haut risque

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	■	■	■	■
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^b				
1. Coût de traitement				
1a. Pondération selon la proportion de SC > 1 m ²	6,43	4,72	331 864	70 375
1b. Coût plus élevé du FSC-GM	6,43	4,72	390 036	82 711
1c. Trois fioles de dinutuximab par patient par cycle	6,43	4,72	256 822	54 462
2. Efficacité	3,84	2,74	319 803	116 815
3. Ressources et suivi médicaux	6,43	4,72	341 981	72 521
4. Mortalité	6,91	5,08	317 800	62 568
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2+3+4	4,15	2,96	357 000	120 501 ^{c,d}
BORNE INFÉRIEURE				
1c+2+3+4	4,15	2,96	282 443	95 335
BORNE SUPÉRIEURE				
1a+2+3	3,84	2,74	356 271	130 136
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 4 % que le ratio soit ≤ 50 000 \$/QALY gagné et de 37 % qu'il soit ≤ 100 000 \$/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; FSC-GM : Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SC : Surface corporelle.

a Le RCUI probabiliste s'établit à ■ \$/QALY gagné.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

c La perspective de l'analyse a un impact marginal sur le résultat : le RCUI selon une perspective MSSS est de 120 226 \$/QALY gagné. Toutefois, l'INESSS est d'avis que les coûts indirects, notamment les pertes de productivité des parents, n'ont pas été adéquatement considérés; le ratio pourrait alors être supérieur à celui présenté.

d Lorsque le coût du FSC-GM est augmenté (1b), le résultat passe de 120 501 à 140 012 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 120 501 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de 95 335 à 130 136 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de 4 % et 37 %, respectivement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les bénéfiques du dinutuximab en traitement d’entretien du neuroblastome à haut risque sont reconnus pourvu qu’il soit administré en association avec le FSC-GM, l’IL-2 et l’isotrétinoïne. Or l’INESSS est préoccupé par le fait que le FSC-GM n’est pas commercialisé au Canada. Les hôpitaux canadiens s’approvisionnent chez un distributeur américain. Il ne peut être substitué par le filgrastim en raison de l’absence de données.

Analyse d’impact budgétaire

Une analyse d’impact budgétaire visant le remboursement du dinutuximab en association avec l’IL-2, le FSC-GM et l’isotrétinoïne pour le traitement d’entretien du neuroblastome à haut risque a été soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des postulats découlant de l’avis d’experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l’analyse d’impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas incidents de neuroblastome au Canada (2009 à 2013)	380	380
Nombre de décès (2009 à 2013)	68	s. o.
Nombre de cas incidents de neuroblastome au Canada, annuellement	78	76
Nombre de cas incidents de neuroblastome au Québec, annuellement	■	17
Croissance annuelle de la population	1,2 %	1 %
Proportion de cas à haut risque	■ %	50 %
Pourcentage de patients qui auraient au moins atteint une réponse partielle dans le cadre d’une thérapie antérieure de première ligne, multiagents et multimodale	s. o.	80 %
Nombre de patients admissibles au traitement (3 ans)	■, ■ et ■	7, 7 et 8
MARCHÉ ET TRAITEMENT COMPARATEUR		
Parts de marché du traitement d’association à base de dinutuximab	■ %	100 %
Provenance de ses parts de marché	Isotrétinoïne seule	Isotrétinoïne seule
COÛTS DES TRAITEMENTS		
Coût moyen par patient recevant de l’isotrétinoïne seule	■ \$	444 \$
Coût moyen par patient recevant le traitement d’association à base de dinutuximab	■ \$ (dont ■ \$ pour le dinutuximab)	270 744 \$ (dont 251 904 \$ pour le dinutuximab)

s. o. : Sans objet; SC : Surface corporelle.

Selon le fabricant, lorsqu’on retient seulement les coûts des médicaments, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé, celui-ci permettant le traitement de ■ patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l’accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté quelques modifications, notamment :

- Population admissible au traitement : À l'inverse du fabricant, l'INESSS n'a pas réduit du nombre de décès rapportés le nombre de patients incidents. Bien qu'il soit possible qu'un patient décède entre le diagnostic et l'amorce du traitement d'entretien, cette situation est jugée peu probable et cette méthode pourrait sous-estimer le nombre de patients. L'INESSS a intégré une hypothèse additionnelle, à partir de la documentation scientifique et de l'avis d'experts, à savoir qu'environ 20 % des patients ne seraient pas admissibles au traitement, car ceux-ci ne correspondraient pas à l'indication reconnue. En effet, certains patients pourraient ne pas atteindre au moins une réponse partielle dans le cadre d'une thérapie antérieure de première ligne, multiagents et multimodale. De plus, le nombre de cas incidents au Canada (380 cas) est rapporté sur 5 ans (de 2009 à 2013) et non 4 ans, comme considéré par le fabricant; l'INESSS a donc divisé ce chiffre par 5 pour estimer le nombre de cas annuels. Ces modifications, dans l'ensemble, ont comme impact de diminuer le nombre de patients admissibles.
- Coûts des traitements : L'INESSS a intégré les coûts des traitements en fonction du scénario de base retenu dans le modèle pharmacoéconomique. Cette méthode prend en compte les arrêts de traitements; cela réduit légèrement le résultat de l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Unituxin^{MC} en association avec l'isotrétinoïne, l'interleukine-2 et le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages, pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements ^a	1 895 205 \$	1 895 205 \$	2 165 948 \$	5 956 358 \$
Nombre de personnes	7	7	8	22
IMPACT NET				
Établissements	1 895 205 \$	1 895 205 \$	2 165 948 \$	5 956 358 \$
RAMQ ^b	-3 692 \$	-3 692 \$	-4 219 \$	-11 603 \$
Total	1 891 513 \$	1 891 513 \$	2 161 729 \$	5 944 755 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			4 873 383 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			6 768 588 \$

- a L'impact brut concerne le coût du dinutuximab en association avec l'isotrétinoïne, l'interleukine-2 et le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages. Lorsque seul le coût d'acquisition du dinutuximab est considéré, l'impact brut sur 3 ans est de 5 541 897 \$.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion plus faible de patients avec un neuroblastome à haut risque (40 %). Le nombre de patients admissibles au traitement est alors estimé à 6 au cours de chacune des 3 prochaines années.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une méthode alternative d'estimation du nombre de patients, à partir des données du Programme d'accès spécial de Santé Canada en place depuis 2015. Le nombre de patients admissibles au traitement est alors estimé à 8, 8 et 9 au cours des 3 prochaines années.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 6 M\$ viendraient s'ajouter au budget des établissements de santé suivant l'inscription du dinutuximab en association. Lorsqu'on prend en compte le fait que les établissements de santé couvraient déjà les coûts de l'isotrétinoïne, de l'IL-2 et du FSC-GM, l'impact budgétaire net sur trois ans serait d'environ 5,5 M\$. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 22 patients seraient traités au cours des 3 prochaines années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'Isotrétinoïne, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque, si certaines conditions sont remplies.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'analyse primaire de l'étude ANBL0032 suggère que le dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, réduit de 43 % le risque de survenue d'événements à deux ans par rapport à l'isotrétinoïne. Toutefois, cette diminution n'est pas statistiquement significative.
- Il semble y avoir une différence de survie en faveur de l'association, mais ce résultat est exploratoire.
- En l'absence de données statistiquement significatives pour la survie sans progression et en raison du caractère exploratoire de la survie globale, une incertitude demeure quant au potentiel gain en faveur de l'association et son ampleur. L'INESSS croit toutefois qu'il est plausible d'observer à long terme un bénéfice clinique.
- La toxicité de l'association à base de dinutuximab est très importante comparativement à celle de l'isotrétinoïne seule. Toutefois, la mise en place d'une équipe formée et l'administration de la prémédication aide grandement à la prise en charge des effets indésirables.
- Malgré certaines limites de l'étude ANBL0032, compte tenu du fait que ce traitement est actuellement le traitement standard au Québec, accessible jusqu'à dernièrement par le PAS, le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne comblerait un grand besoin de santé.
- Les bénéfices du dinutuximab en traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque sont reconnus pourvu qu'il soit administré en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne. Or l'INESSS est préoccupé par le fait que le FSC-GM n'est pas commercialisé au Canada.
- Comparativement à l'isotrétinoïne seule, le ratio coût-utilité différentiel du traitement d'association à base de dinutuximab est jugé élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- Des coûts supplémentaires de 6 M\$ sur le budget des établissements de santé sont attendus au cours des trois années suivant l'inscription du dinutuximab en association.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Unituxin^{MC}, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque, constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié, si l'IL-2 est inscrite sur la liste et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix du dinutuximab réduit de 847 \$/QALY gagné le ratio coût-utilité incrémental et de 55 419 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.

Proleukin^{MC}

L'INESSS recommande l'inscription d'Unituxin^{MC}, notamment en association avec l'IL-2. Or cette dernière n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'inscription de l'IL-2 est donc un prérequis à l'inscription du dinutuximab

L'indication reconnue proposée est la suivante :

- ◆ pour le traitement des enfants et adolescents atteints d'un neuroblastome à haut risque, selon l'indication reconnue pour le dinutuximab.

Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (FSC-GM)

L'INESSS recommande l'inscription d'Unituxin^{MC}, notamment en association avec le FSC-GM. Or ce médicament n'est actuellement pas commercialisé au Canada. En vertu de l'article 116 de la Loi sur la santé et les services sociaux, l'INESSS ne peut recommander à la ministre son inscription. À cet effet, les établissements devront faire une demande de nécessité médicale particulière afin d'obtenir le FSC-GM. Advenant sa commercialisation, il devrait être inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'indication reconnue proposée est la même que celle de Proleukin^{MC}.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barr RD, Simpson T, Whittton A, et coll.** Health-related quality of life in survivors of tumours of the central nervous system in childhood – A preference-based approach to measurement in a cross-sectional study. *Eur J Cancer* 1999;35(2):248–55.
- **Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et coll.** The international neuroblastoma risk group (INRG) classification system: An INRG task force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):289-97.
- **Cole KA et Maris JM.** New strategies in refractory and recurrent neuroblastoma: translational opportunities to impact patient outcome. *Clin Cancer Res* 2012;18(9):2423-8.
- **Santana VM, Furman WL, McGregor LM.** Disease control intervals in high-risk neuroblastoma. *Cancer* 2008;112(12):2796-801.
- **Howlader N, Noone AM, Miller D, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). 2012; Available from: Dïponible à: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/results_merged/sect_29_childhood_cancer_iccc.pdf
- **Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, et coll.** Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: A report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1131–40.
- **Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et coll.** Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 1999;341(16): 1165-73.
- **Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et coll.** Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cisretinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1007-13.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquent, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et coll.** "ERRATA". Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2014; 32(17): 1862-63.
- **Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, et coll.** Irinotecan–temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:946–57.
- **Park JR, Villablanca JG, London WB, et coll.** Outcome of high-risk stage 3 neuroblastoma with myeloablative therapy and 13-cis-retinoic acid: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(1):44-50.
- **Peinemann F, van Dalen EC, Kahangire DA, et coll.** Retinoic acid post consolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous hematopoietic stemcell transplantation (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010685.
- **Peinemann F, van Dalen EC, Enk H, et coll.** Retinoic acid postconsolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous haematopoietic stemcell transplantation (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD010685.
- **Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, et coll.** Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015;33(27):3008-17.
- **Radhakrishnan V, Raja A, Dhanushkodi M, et coll.** Real world experience of treating neuroblastoma: experience from a tertiary cancer centre in India. *Indian Pediatr* 2019;86(5):417-26.
- **Saramango P, Simmonds M, Biswas M, et coll.** Dinutuximab for treating high-risk neuroblastoma: A Single Technology Appraisal. CRD and CHE Technology Assessment Group, 2015.
- **Simon T, Hero B, Faldum A, et coll.** Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer* 2011;11(1):21.
- **Smith V et Foster J.** High-risk neuroblastoma treatment review. *Children (Basel)* 2018; 5(9).
- **Tolbert VP et Matthay KK.** Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res* 2018;372(2):195-209.
- **Weinstein JL, Katzenstein HM et Cohn SL.** Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Oncologist* 2003;8(3):278-92.
- **Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak F et coll.** Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363(14): 1324-34.
- **Yu A, Gilman A et Ozkaynak M.** Update of outcome for high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of chimeric anti-GD2 antibody (ch14. 18)+ GM-CSF/IL2 immunotherapy in 1st response: a Children's Oncology Group study. Abrégé présenté au congrès Advances in Neuroblastoma Research, 13-16 mai 2014, Cologne.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).