

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****22 novembre 2017***Date d'examen par la Commission : 27 septembre 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 octobre 2017
a fait l'objet d'une audition le 22 novembre 2017.****dinutuximab bêta*****DINUTUXIMAB BETA EUSA 4,5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion****B/1 (CIP : 34009 591 116 6 1)**

Laboratoire EUSA PHARMA

Code ATC	L01XC (anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« DINUTUXIMAB BETA EUSA est indiqué dans le traitement des patients âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome de haut risque, qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et ont présenté au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que chez les patients ayant un neuroblastome récidivant ou réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle. Avant d'initier le traitement d'un neuroblastome récidivant, il convient de stabiliser toute maladie progressant de manière active par d'autres traitements adéquats.</p> <p>Chez les patients présentant des antécédents de maladie récidivante ou réfractaire et chez les patients n'ayant pas présenté une réponse complète après un traitement de première ligne ; DINUTUXIMAB BETA EUSA doit être associé à l'interleukine 2 (IL-2). »</p>

SMR	Important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'apport en termes d'efficacité de l'ajout d'un anticorps anti-GD2 à l'isotrétinoïne, en association au GM-CSF et à l'IL-2, en phase d'entretien du neuroblastome à haut risque, reconnu depuis 2010, - de la seule étude comparative disponible dans la phase d'entretien du neuroblastome à haut risque, qui n'a pas démontré l'intérêt d'ajouter de l'IL-2 à l'association dinutuximab bêta et isotrétinoïne, - du faible niveau de preuve des données d'efficacité dans le traitement du neuroblastome récidivant ou réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle, reposant notamment sur une étude rétrospective monocentrique et sur une étude de recherche de dose ayant inclus un faible nombre de patients, - d'une tolérance caractérisée notamment par des douleurs, minorées par l'utilisation d'une perfusion continue, et un syndrome de fuite capillaire, - de l'incertitude sur les potentielles conséquences, notamment neurologiques, à long terme du traitement par dinutuximab bêta au regard de la population cible constituée d'enfants en bas âge, <p>et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité du dinutuximab bêta associé à l'isotrétinoïne sans IL-2 dans le neuroblastome de haut risque, la Commission estime que DINUTUXIMAB BETA EUSA apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la phase d'entretien du neuroblastome de haut risque et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du neuroblastome récidivant ou réfractaire.</p>
ISP	DINUTUXIMAB BETA EUSA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu du besoin médical identifié, la Commission estime qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint d'un neuroblastome de haut risque ou d'un neuroblastome en rechute ou réfractaire, dans les conditions précisées au paragraphe 010, sans dinutuximab bêta. Cet avis tient compte de l'absence d'alternative disponible dans la prise en charge de cette maladie et de l'apport de ce médicament dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>En perfusion continue, le dinutuximab bêta associé à l'isotrétinoïne a une place en traitement d'entretien des patients atteints d'un neuroblastome de haut risque et représente une option thérapeutique envisageable dans le neuroblastome en rechute ou réfractaire. Il n'est pas recommandé d'associer l'IL-2 au dinutuximab bêta.</p>
Recommandations	<p>Compte tenu du besoin médical identifié, la Commission estime qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint d'un neuroblastome de haut risque ou d'un neuroblastome en rechute ou réfractaire, dans les conditions précisées au paragraphe 010, sans dinutuximab bêta.</p> <p>La Commission réévaluera le SMR, l'ASMR et la population cible de DINUTUXIMAB BETA EUSA lorsque les résultats d'efficacité du dinutuximab bêta associé à l'isotrétinoïne sans IL-2 seront disponibles.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 08/05/2017 AMM sous circonstances exceptionnelles Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (08/11/2012) ATU nominative Médicament en réserve hospitalière Médicament de prescription réservée aux spécialistes en cancérologie et oncologie médicale Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste collectivités de DINUTUXIMAB BETA EUSA, dans le traitement d'entretien du neuroblastome de haut risque après un traitement par une chimiothérapie d'induction, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que chez les patients ayant un neuroblastome récidivant ou réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle.

Le dinutuximab bêta est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain de type IgG1 produit dans une lignée cellulaire de mammifère (issue d'ovaires de hamster chinois, CHO) par la technique de l'ADN recombinant. En se liant spécifiquement au disialoganglioside 2 (GD2) surexprimé à la surface des cellules de neuroblastome, dinutuximab bêta induit la mort cellulaire via une lyse cellulaire complément-dépendante (CDC) ainsi qu'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) par le recrutement des macrophages ou des cellules NK "natural killer".

En date du 14/08/2015, une AMM a été octroyé au dinutuximab¹ (UNITUXIN²) dans le traitement d'entretien du neuroblastome de haut risque, mais le titulaire n'ayant pas été en capacité de répondre aux besoins d'approvisionnement, en date du 22/03/2017 son AMM a été retirée en Europe (AMM toujours en vigueur aux USA). UNITUXIN n'a pas été évalué par la commission de la Transparence.

¹ Chimère de l'anticorps monoclonal humain/murin produite par une lignée cellulaire de myélome murin (Sp2/0) grâce à la technologie de l'ADN recombinant.

² Indication AMM : traitement des patients âgés de 12 mois à 17 ans atteints d'un neuroblastome à haut risque, qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et ont présenté au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une autogreffe de cellules souches (AGCS). Il est administré en association avec un facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), de l'interleukin-2 (IL-2) et de l'isotrétinoïne.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« DINUTUXIMAB BETA EUSA est indiqué dans le traitement des patients âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque, qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et ont présenté au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de neuroblastome récidivant ou réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle. Avant d'initier le traitement d'un neuroblastome récidivant, il convient de stabiliser toute maladie progressant de manière active par d'autres mesures adéquates.

Chez les patients présentant des antécédents de maladie récidivante ou réfractaire et chez les patients n'ayant pas présenté une réponse complète après un traitement de première ligne; DINUTUXIMAB BETA EUSA doit être associé à l'interleukine 2 (IL-2). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par DINUTUXIMAB BETA EUSA s'effectue en 5 cycles consécutifs, chaque cycle comprend 35 jours. La dose individuelle est déterminée sur la base de la surface corporelle et doit atteindre un total de 100 mg/m² par cycle.

Il peut être administré de deux manières :

- au moyen d'une perfusion continue durant les 10 premiers jours de chaque cycle (240 heures au total) à une dose de 10 mg/m² par jour
- ou par 5 perfusions quotidiennes de 20 mg/m² administrées sur une durée de 8 heures durant les 5 premiers jours de chaque cycle³.

Lorsque l'IL-2 est associée à DINUTUXIMAB BETA EUSA, elle doit être administrée sous la forme d'injections sous-cutanées de 6.10⁶ UI/m²/jour, pendant 2 périodes de 5 jours consécutifs, soit une dose totale de 60.10⁶ UI/m² par cycle. La première période de 5 jours doit commencer 7 jours avant la première perfusion de dinutuximab bêta et la deuxième période de 5 jours doit débuter en même temps que la perfusion de dinutuximab bêta (aux jours 1 à 5 de chaque cycle de dinutuximab bêta). »

05 BESOIN MEDICAL

Le neuroblastome est une tumeur maligne des cellules de la crête neurale donnant naissance au système nerveux sympathique. Le neuroblastome représente environ 10 % des tumeurs solides de l'enfant de moins de 15 ans. Dans 90% des cas, le neuroblastome est diagnostiqué avant l'âge de 5 ans⁴.

La présentation clinique, très variable, dépend de la localisation de la tumeur qui peut se développer à partir d'une partie du système nerveux sympathique (origine abdominale dans environ 80 % des cas) et de son stade. Les formes localisées sont découvertes fortuitement ou révélées par la présence d'une masse abdominale ou thoracique, pouvant être associée à des douleurs.

Au moment du diagnostic, les formes métastatiques représentent environ 50% des cas (sites métastatiques les plus fréquents : moelle osseuse, os, foie et peau). Le neuroblastome métastatique est révélé par les symptômes en lien avec les métastases incluant des douleurs osseuses, une boiterie, une paralysie, une hépatomégalie (syndrome de Pepper), une exophtalmie (syndrome de Hutchinson). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un taux élevé des métabolites des catécholamines urinaires, sur l'imagerie de la tumeur primitive et des métastases.

³ La Commission ne recommande pas cette modalité d'administration (cf paragraphes 09.4 résumé et discussion et 010 Place dans la stratégie thérapeutique).

⁴ Matthay K.K. et al.. Neuroblastoma. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16078.

La biopsie tumorale confirme le diagnostic, permet la classification histologique et la recherche d'une amplification de l'oncogène MYCN.

De nombreuses anomalies génétiques influencent le pronostic : la triploïdie, les anomalies numériques de chromosomes sont associées à un bon pronostic alors que la di- ou tétraploïdie et les anomalies segmentaires chromosomiques (perte du 1p, du 11q, gains du 17q...) ainsi que l'amplification de l'oncogène MYCN (2p24.3) sont de pronostic péjoratif. Une mutation du gène ALK (2p23) a été décrite dans environ 12 % des cas.

Différentes classifications permettent d'identifier des groupes de risque (très faible, faible, intermédiaire, élevé) et de déterminer le traitement approprié. Le réseau européen SIOPEX⁵ s'appuie sur le système de classification internationale du neuroblastome (INRGSS⁶), l'âge du patient, le risque opératoire défini par l'imagerie, l'histologie et certains éléments génétiques.

Selon le réseau SIOPEX, les neuroblastomes de haut risque sont définis comme les neuroblastomes de stade M chez des enfants de plus de 1 an et les neuroblastomes L1 avec un stade INSS⁷>1, stade L2, stade MS et stade M des enfants de moins de 1 an avec une amplification de l'oncogène MYCN. Sont considérés comme atteints de neuroblastome de haut risque les patients présentant des antécédents de maladie récidivante ou réfractaire, même s'ils étaient initialement diagnostiqués comme atteints d'un neuroblastome à risque très faible, faible ou intermédiaire (rechutes métastatiques des patients traités pour une maladie localisée). La survie à 5 ans des patients atteints de neuroblastome à haut risque est de 40 à 50%⁸.

Le traitement des neuroblastomes de haut risque comprend 3 phases :

- Induction de la rémission avec une chimiothérapie,
- Consolidation de la rémission avec une chimiothérapie à hautes doses suivie par une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (GACS). Lors de la récupération du greffon, la radiothérapie externe est administrée dans la tumeur primaire et aux sites de métastases persistantes. Environ 80% des patients naïfs ont une maladie résiduelle minimale (MRD) à la fin du traitement.
- Entretien pour traiter la MRD potentielle après une GACS pour réduire le risque de rechute. Historiquement, l'isotrétinoïne par voie orale était utilisée en phase d'entretien^{9,10}. Depuis 2010, suite aux résultats de l'étude mise en place par le Children's Oncology Group (COG)¹¹ qui a démontré la supériorité en termes de survie sans événement du dinutuximab¹² en association à l'isotrétinoïne au GM-CSF et à l'IL-2 par rapport à l'isotrétinoïne seule, le réseau SIOPEX a recommandé l'utilisation d'une immunothérapie anti-GD2 en phase d'entretien du neuroblastome à haut risque. Depuis le retrait d'AMM d'UNITUXIN en Europe, aucune alternative thérapeutique du type immunothérapie anti-GD2 n'est disponible.

Le traitement du neuroblastome récidivant/réfractaire comprend, en fonction de la présentation clinique et de l'évolution sous traitement, des stratégies associant des chimiothérapies de sauvetage, la radiothérapie, parfois un traitement par metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) pour les enfants ayant une maladie MIBG avide (ou MIBG positive) et une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.

⁵ « International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma »

⁶ "International Neuroblastoma Risk Group Staging System"

⁷ "International Neuroblastoma Staging System"

⁸ American Cancer Society 2015. Neuroblastoma: Early detection, diagnosis and staging topics – survival rates for neuroblastoma based on risk groups.

<http://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detailedguide/neuroblastoma-survival-rates>

⁹ Matthay, KK et al., Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. New England Journal of Medicine 1999, 341: 1165 - 73.

¹⁰ Matthay, KK et al., 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.[Erratum appears in J Clin Oncol. 2014, 3:1862-63. Journal of Clinical Oncology 2009, 27: 1007-13.

¹¹ Yu AL, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 2010;363:1324-34.

¹² Principe actif de UNITUXIN.

Il existe un besoin médical pour traiter le neuroblastome de haut risque ainsi que le neuroblastome récidivant ou réfractaire.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'acide 13-cis-rétinoïque (ou isotrétinoïne) par voie orale est utilisé, hors AMM, en phase d'entretien du neuroblastome à haut risque^{9,10}. Depuis 2009, le réseau SIOOPEN préconise l'association d'une immunothérapie anti-GD2 à l'isotrétinoïne.

06.2 Compareteurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Dans le neuroblastome à haut risque ou le neuroblastome réfractaire/récidivant, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent avec AMM.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Espagne, Italie, Pays-Bas	Oui	AMM
Royaume-Uni, Belgique	En cours	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Sans objet.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et la tolérance du dinutuximab bêta dans le traitement du neuroblastome reposent principalement sur 5 études cliniques portant sur 518 patients, dont une dans le neuroblastome de haut risque (APN311-302) et 4 dans le neuroblastome récidivant ou réfractaire (R/R) (APN311-303, APN311-101, APN311-201, APN311-202).

- **Données cliniques dans le neuroblastome de haut risque**

Le laboratoire a fait état de :

- L'étude APN311-301, mise en place par le groupe SIOOPEN, dont l'objectif visait à comparer le traitement par dinutuximab bêta et isotrétinoïne à l'isotrétinoïne seule. Suite à la publication des résultats de l'étude initiée par le COG (Yu et al., 2010)¹¹ qui a démontré la supériorité du dinutuximab (en association au GM-CSF +IL-2 + isotrétinoïne) versus l'isotrétinoïne seule dans le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque, l'étude APN311-301 a été arrêtée après l'inclusion de seulement 34 patients.

- L'étude APN311-302¹³ (publiée sous forme d'abstract) mise en place par le réseau SIOOPEN qui a évalué l'intérêt de l'ajout d'IL-2 à l'association dinutuximab bêta et isotrétinoïne, dont le laboratoire a fourni une analyse intermédiaire (cf paragraphe 9.1.1.2).
- Comparaison historique : ne disposant pas de données comparatives du dinutuximab bêta + isotrétinoïne versus isotrétinoïne seule, le laboratoire a procédé à une comparaison à des témoins historiques en identifiant les patients inclus dans une phase antérieure du protocole (HRNBL1/SIOOPEN R1 ; 2002-2010) ayant été traités par une chimiothérapie à haute dose avec GACS (correspondant à la phase de consolidation). Dans la mesure où on ne dispose pas d'informations détaillées sur le type de chimiothérapie intensive (Bu-MEL ou CEM) reçue, lequel impacte la survie sans événements et la survie globale¹⁴, et où aucun ajustement pour comparaisons multiples n'a été réalisé, les analyses effectuées n'ont qu'un caractère exploratoire. Par conséquent, les résultats des comparaisons historiques ne sont pas présentés dans le présent document.

- **Données cliniques dans le neuroblastome récidivant/réfractaire (R/R)**

Le laboratoire a fait état :

- D'une analyse rétrospective des données d'un programme d'utilisation compassionnelle dans un centre en Allemagne (Etude APN311-303) dont l'objectif était d'évaluer la tolérance en perfusion continue,
- D'une étude APN311-202 (en cours) de phase I/II, de détermination de dose (1^{ère} phase), non randomisée, multicentrique, ouverte, chez des patients âgés de plus de 1 an et de moins de 22 ans.
- D'une étude APN311-201 de phase II, non randomisée, multicentrique, ouverte, du dinutuximab bêta avec IL-2 dans le neuroblastome avec au moins une rechute entre le diagnostic et la greffe de cellules souches haplo-identiques (Haplo-GCS), dont les résultats sur un petit effectif de 35 patients ne sont pas présentés.
- D'une étude APN311-101 de phase I, de détermination de dose, non randomisée, multicentrique, ouverte, chez des patients âgés de plus de 1 an et de moins de 22 ans. Les données de cette étude étayaient la tolérance du dinutuximab bêta.
- Comparaisons historiques : ne disposant pas d'études comparatives, le laboratoire a procédé à une comparaison à des témoins historiques. La survie globale des patients en récurrence des études APN311-303 et APN311-202 a été comparée à 2 cohortes de témoins historiques. L'une des cohortes ayant reçu une chimiothérapie intensive est issue d'une analyse rétrospective d'un registre italien¹⁵. L'autre cohorte est issue de la sélection de patients avec un neuroblastome à haut risque ayant récidivé sélectionnés dans une phase antérieure du protocole (HRNBL1/SIOOPEN R1 ; 2002-2010). Toutefois, en l'absence d'informations précises sur les différents traitements reçus par les patients et en l'absence de garantie sur la comparabilité des groupes, les analyses effectuées n'ont qu'un caractère exploratoire. Par conséquent, les résultats des comparaisons historiques ne sont pas présentés dans le présent document.

¹³ Ladenstein RL et al. Immunotherapy (IT) with ch14.18/CHO for high-risk neuroblastoma: First results from the randomised HR-NBL1/SIOOPEN trial. *Journal of Clinical Oncology* 2014. 32 (15_suppl): 10026.

¹⁴ Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18:500-14.

¹⁵ Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer.* 2009 ; 45: 2835-42.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etudes dans le traitement du neuroblastome de haut risque

9.1.1.1 Etude dinutuximab + isotrétinoïne + IL-2 +GM-CSF versus isotrétinoïne

L'étude Yu¹¹ a comparé un groupe de 113 patients traités par isotrétinoïne (6 cycles) et un groupe de 113 patients traités par isotrétinoïne (6 cycles) associé au dinutuximab (5 cycles) + GM-CSF et IL-2 en phase d'entretien d'un neuroblastome à haut risque. La durée médiane de suivi a été de 2,1 ans. Le taux de survie sans événement à 2 ans (critère principal) a été de 66 ± 5% dans le groupe dinutuximab versus 46 ± 5% (p=0,01). La survie globale à 2 ans a été de 86 ± 4% dans le groupe dinutuximab versus 75 ± 5% (p=0,02) sans ajustement pour l'analyse intermédiaire.

9.1.1.2 Etude dinutuximab bêta + isotrétinoïne + IL-2 versus dinutuximab bêta + isotrétinoïne (APN311-302)

Etude	Etude APN311-302 ¹³
Type de l'étude	Etude de phase III, internationale ¹⁶ , ouverte, randomisée, contrôlée chez des patients avec un neuroblastome de haut risque ayant reçu une chimiothérapie d'induction, puis une chimiothérapie à haute dose avec une GACS et une radiothérapie (consolidation).
Objectif de l'étude	Evaluer l'intérêt de l'ajout d'IL-2 au dinutuximab bêta et à l'isotrétinoïne en phase d'entretien en termes de taux de survie sans événement à 3 ans chez des patients avec un neuroblastome de haut risque.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">• Age < 21 ans.• Diagnostic de neuroblastome de haut risque selon le classement INSS : stade INSS 2, 3, 4 ou 4 avec amplification de NMYC ; INSS stade 4 sans amplification MYCN d'âge ≥ 1 an au diagnostic et patients âgés de 12 à 18 mois avec altérations chromosomiques segmentaires (ACS).• Aucune chimiothérapie antérieure sauf 1 cycle d'étoposide et carboplatine.• Matériel cellulaire tumoral disponible. Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none">• Patients âgés de 12 à 18 mois au diagnostic avec un neuroblastome de stade 4 n'ayant pas d'amplification de MYCN et sans ACS (= risque intermédiaire)
Produits étudiés	Isotrétinoïne : voie orale, 160 mg/m ² /jour pendant 14 jours, toutes les 4 semaines pour 6 cycles, après la fin de la radiothérapie et au plus tard 120 jours après la GACS. Dinutuximab bêta : 20 mg/m ² /jour en perfusion intraveineuse de 8 heures ¹⁷ (dose totale/cycle 100 mg/ m ²) sur 5 jours pendant 5 cycles. IL-2 sous-cutané : début 2 semaines après le début d'isotrétinoïne, 6 MUI/m ² /jour sur 5 jours par voie SC aux semaines 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 19, 20.
Critère de jugement principal	Survie sans événement (EFS) à 3 ans, calculée à partir de la date de la randomisation. Evénement = progression de la maladie ou rechute, décès quelle que soit la cause, second cancer.
Critères de jugement secondaires	Survie globale, calculée à partir de la date de la randomisation jusqu'au décès quelle que soit la cause. Incidence cumulative de rechute/progression. Incidence cumulative de décès par progression de la maladie, infection et autre. Réponse globale basée sur l'évaluation de l'investigateur.

¹⁶ Europe (10 pays), Asie, Israël.

¹⁷ Le protocole a été amendé afin de permettre une perfusion continue de dinutuximab bêta sur 10 jours.

	Relation entre le taux de réponse, la survie, l'EFS, et l'incidence cumulative de rechute ou de progression avec l'état de la maladie avant immunothérapie.
Taille de l'échantillon	L'EFS à 3 ans sans IL-2 était de 55%. L'essai visait à démontrer une amélioration de 12,5% par l'ajout d'IL-2. Un échantillon de 400 patients et un risque α bilatéral de 5% permettait une puissance de 80%.
Méthode d'analyse des résultats	Efficacité : analyse complète (FAS) et per protocole (PPS). Critère d'évaluation principal (EFS à 3 ans) : méthode de Kaplan-Meier. Survie globale : méthode de Kaplan-Meier. Patients perdus de vue lors du suivi sans événement censurés à la date de leur dernière évaluation. Analyse de l'EFS et de l'OS : test du log-rank ajusté au groupe de traitement précédent (BuMel ou CEM).

Résultats de l'analyse intermédiaire :

Au total, 406 patients ont été inclus dans l'étude. Un cahier d'observation (CRF) était disponible pour 385 patients, dont 15 patients n'ayant pas reçu le traitement à l'étude. La population FAS totalisait 370 patients dont 180 randomisés dans le groupe sans IL-2 et 190 randomisés dans le groupe avec IL-2.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

À l'inclusion, les caractéristiques démographiques et tumorales des patients étaient comparables entre les 2 groupes.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients et de la tumeur au début de l'étude (FAS)

	Dinutuximab bêta + isotrétinoïne (N = 180)	Dinutuximab bêta + isotrétinoïne + IL-2 (N = 190)	Total (N = 370)
Sexe n (%)			
Masculin	116 (64,4)	120 (63,2)	236 (63,8)
Féminin	64 (35,6)	70 (36,8)	134 (36,2)
Âge [ans] à la randomisation n			
Moyenne (SD)	180	189	369
Médiane	3,55 (2,23) 3,00	3,79 (2,97) 3,00	3,68 (2,63) 3,00
Stade de la tumeur			
2 ^a	1 (0,6)	-	1 (0,3)
3 ^a	16 (8,9)	18 (9,5)	34 (9,2)
4	159 (88,3)	169 (88,9)	328 (88,6)
4s ^a	4 (2,2)	3 (1,6)	7 (1,9)
Amplification de MYCN			
oui	69 (41,6)	83 (46,4)	152 (44,1)
non	87 (52,4)	94 (52,5)	181 (52,5)
pas disponible	10 (6,0)	2 (1,1)	12 (3,5)
absent	14	11	25

SD = écart type (standard déviation)

^a MYCN amplifié

Critère principal de jugement

Le taux d'EFS à 3 ans a été de 61,2% dans le groupe IL-2 versus 55,4% dans le groupe sans IL-2 (NS) (population FAS). Le temps moyen avant progression a été de 985 jours dans le groupe IL-2 versus 1 112 jours dans le groupe sans IL-2. L'analyse per protocole a mis en évidence des résultats similaires avec un taux EFS à 3 ans de 60,6% avec IL-2 et 56,5% sans IL-2 (NS).

Tableau 2 : Taux de survie sans événement à 3 ans

		Tous les patients	
		Dinutuximab bêta + isotrétinoïne	Dinutuximab bêta + isotrétinoïne+ IL-2
FAS	N	180 ¹	190 ²
Evénements	n (%)	79 (44,1)	69 (36,5)
Censurés	n (%)	100 (55,9)	120 (63,5)
EFS	Estimateur de KM	55,4%	61,2%
Test log-rank ³	p ⁴	0,3202 (NS)	

KM = Kaplan-Meier, ¹ 1 patient avec date de décès absente et sans progression exclu de l'analyse

² 1 patient avec date de décès absente et sans progression exclu de l'analyse

³ Ajusté au traitement précédent (busulfan et melphalan, carboplatine, étoposide et melphalan)

⁴ Remarque : p se réfère à l'analyse intégrale de l'EFS et pas seulement à l'analyse à 3 ans

Critères secondaires de jugement

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie sans événement à 1 an et à 2 ans après la phase d'immunothérapie dans le groupe ayant reçu de l'IL-2 (72,3% à 1 an et 66,3% à 2 ans) par rapport au groupe sans IL-2 (72,3% à 1 an et 63,2% à 2 ans) (NS, population FAS).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de survie globale à 1 an, 2 ans et à 3 ans (Tableau 3).

Tableau 3 : Survie globale

		Tous les patients	
		Dinutuximab bêta + isotrétinoïne	Dinutuximab bêta + isotrétinoïne + IL-2
FAS	N	180 ¹	190 ²
Evénements	n (%)	60 (33,5)	56 (29,8)
Censuré	n (%)	119 (66,5)	132 (70,2)
OS	1 an Estimateur de KM	86,3%	87,9%
	2 ans Estimateur de KM	76,0%	75,4%
	3 ans Estimateur de KM	64,1%	69,1%
Test du log-rank ³	p	0,6114 (NS)	

¹ 1 patient avec date de décès absente exclu de l'analyse

² 2 patients avec date de décès absente exclus de l'analyse

³ Ajusté au traitement précédent (busulfan et melphalan, carboplatine, étoposide et melphalan)

9.1.2 Etudes dans le traitement du neuroblastome réfractaire ou récidivant

9.1.2.1 Etude rétrospective monocentrique (APN311-303)

Etude	Lode et al. ¹⁸
Type de l'étude	Analyse rétrospective des données d'un programme d'utilisation compassionnelle.
Date et durée de l'étude	Novembre 2009 à août 2013 dans un centre en Allemagne.
Objectif de l'étude	Evaluer le profil de tolérance et la douleur due à la perfusion continue prolongée de dinutuximab bêta en association avec l'IL-2 et l'isotrétinoïne chez les patients avec un neuroblastome.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">• ≥ 1 an et ≤ 45 ans au début du traitement• Neuroblastome de haut risque selon les critères INSS : stade 2, 3, 4 ou 4s avec amplification de MYCN, ou le stade 4s sans l'amplification du MYCN ou neuroblastome récidivant ou réfractaire à n'importe quel stade Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none">• Maladie progressive
Produits étudiés	Dinutuximab bêta en association avec IL-2 (sous-cutanée) et isotrétinoïne (voie orale). Max : 6 cycles. Durée totale d'un cycle : entre 28 et 35 jours. Certains patients ont reçu des doses réduites d'IL-2 et/ou dinutuximab bêta pour des raisons d'innocuité/tolérance. A chaque fin de cycle : cure d'isotrétinoïne par voie orale.
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none">• Intensité de la douleur/utilisation de la morphine• Incidence, niveau et type d'événements indésirables, signes vitaux et changements aux tests cliniques de laboratoire
Parmi les critères de jugement secondaires	Taux de réponse chez les patients atteints d'une maladie mesurable/évaluable (lésions osseuses, lésions des tissus mous, ganglions lymphatiques et / ou site de la tumeur primaire, moelle osseuse) mesuré par MIBG, TDM/IRM et/ou examen de moelle osseuse à la fin du cycle 3 et à la fin du traitement (après le 5 ^{ème} ou 6 ^{ème} cycle) Taux de survie globale (OS) Taux de survie sans événement (EFS) : nombre de jours à compter du début du traitement dans le cadre du programme compassionnel jusqu'à la rechute ou la progression de la maladie observée et détectée par l'une des 3 méthodes, l'examen TDM/IRM, MIBG ou bilan médullaire.
Méthode d'analyse des résultats	Population de tolérance : tous les patients inclus dans cette analyse rétrospective.

Résultats :

Entre novembre 2009 et août 2013, 54 patients ont été traités dans ce programme d'utilisation compassionnelle.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 33 patients de sexe masculin et 21 de sexe féminin ont été inclus. La majorité des patients (96,3%) étaient caucasiens et 3,7% étaient d'origine asiatique. L'âge des patients variait de 2 à 26 ans, avec un âge médian de 6 ans.

Un peu plus de la moitié des patients (56%, n=30) avaient un neuroblastome récidivant (patients ayant subi au moins une rechute après un traitement antérieur), bien qu'ils aient réagi correctement au traitement de 1^{ère} ligne avant l'immunothérapie. Quinze patients (28%) avaient un neuroblastome réfractaire ayant reçu un traitement d'induction et d'intensification thérapeutique

¹⁸ Lode, H.N., et al. Immunotherapy with ch14.18/CHO in combination with IL2 is active and effective in high-risk relapsed/refractory neuroblastoma patients. Cancer Immunology Research, 2016. 4(1).

suivie d'une GACS et 9 patients (17%) avaient reçu un traitement de 1^{ère} ligne avec soit une réponse complète ou une maladie résiduelle minimale.

Six patients (11%) ayant un neuroblastome de stade < 4 (INSS) au diagnostic avec une récurrence métastatique ou combinée, ont été considérés comme ayant un pronostic similaire aux patients du stade 4. L'information sur l'état d'amplification de MYCN était absente pour 12 patients (22%) et était positive pour 13 patients (24%).

Le délai médian entre la première rechute/progression jusqu'au début de l'immunothérapie était de 12 mois, le temps médian depuis la dernière rechute/progression jusqu'au début de l'immunothérapie était de 10 mois. Le temps moyen entre le diagnostic initial et la première rechute/progression était de 708 jours (\pm 311) jours, suggérant une population avec un pronostic de survie relativement bon.

Chez la plupart des patients, le traitement de 1^{ère} intention comprenait la chimiothérapie intensive combinée (24 ont reçu busulfan melphalan et 24 ont reçu carboplatine, étoposide, melphalan) suivie d'une GACS. Les traitements de récupération des récurrences comprenaient, entre autres, le traitement de 2^{ème} intention avec temozolomide/irinotécan ou le topotecan/temozolomide, la radiothérapie et le traitement par radionucléides avec MIBG. Un taux de 80% des patients ont reçu de l'isotrétinoïne en phase d'entretien préalablement au dinutuximab. Un taux de 53,7% des patients ont reçu 5 cycles, 18,5% ont reçu 6 cycles. Le nombre moyen de cycles administrés était de 4,6.

Critère de jugement principal

Un taux de 32% des patients a rapporté une douleur sévère (score ≥ 7)¹⁹. La quasi-totalité des patients (96%) a reçu de la morphine IV pendant le traitement par dinutuximab bêta.

Critère de jugement secondaire

La réponse anti-tumorale a été évaluée dans le sous-groupe de patients ayant des signes de maladie au début de l'étude et ayant au moins une évaluation durant l'étude.

Tableau 4: Réponse tumorale chez les patients montrant des signes de maladie au début de l'étude

Catégorie	Statistiques	Réponse à la fin du traitement		Meilleure réponse (N=37)	Fin du traitement (N=37)	
		1 à 3 (N=35)	5 à 6 (N=26)			
Globale	Évaluable	N (%)	35 (100,0%)	26 (100,0%)	37 (100,0%)	37 (100,0%)
	Réponse complète	N (%)	5 (14,3%)	3 (11,5%)	5 (13,5%)	3 (8,1%)
	Réponse partielle	N (%)	7 (20,0%)	8 (30,8%)	10 (27,0%)	9 (24,3%)
	Maladie stable/pas de réponse	N (%)	15 (42,9%)	8 (30,8%)	12 (32,4%)	8 (21,6%)
	Tumeur progressive	N (%)	8 (22,9%)	7 (26,9%)	10 (27,0%)	17 (45,9%)
	Non évaluable	N	-	-	-	2

À la fin du traitement (soit après 5-6 cycles ou plus tôt en cas de maladie progressive), une réponse (complète ou partielle) a été observée chez 12/37 patients (32%) montrant des signes de maladie au début de l'étude tandis que la progression s'est produite chez 17/37 patients (46%).

¹⁹ Sur une échelle de 11 points. Echelles utilisées : « Wong-Baker Faces Pain Rating Scale » ou « Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) ».

Tableau 5 : Réponse tumorale dans la population globale (FAS)

Catégorie	Statistiques	Réponse à la fin du traitement		Meilleure réponse (N=54)	Fin du traitement (N=54)	
		1 à 3 (N=52)	5 à 6 (N=39)			
Globale	Evaluable	N (%)	40 (100,0%)	24 (100,0%)	42 (100,0%)	38 (100,0%)
	Réponse complète	N (%)	5 (12,5%)	3 (12,5%)	5 (11,9%)	3 (7,9%)
	Réponse partielle	N (%)	7 (17,5%)	7 (29,2%)	10 (23,8%)	8 (21,1%)
	Maladie stable/pas de réponse	N (%)	16 (40,0%)	7 (29,2%)	13 (31,0%)	7 (18,4%)
	Tumeur progressive	N (%)	12 (30,0%)	7 (29,2%)	14 (33,3%)	20 (52,6%)
	Non évaluable	N	12	15	12	16

Tableau 6 : Taux de survie sans événement (EFS) et survie globale (OS) chez les patients en R/R

		Patients en récurrence N=29	Patients réfractaires N=15
EFS	1 an	45%	58%
	2 ans	31%	29%
OS	1 an	90%	93%
	2 ans	69%	70%

9.1.2.2 Etude de détermination de la dose de dinutuximab bêta en perfusion continue en association avec IL-2 (APN311-202)

Référence	Etude APN311-202
Type de l'étude	Phase I/II, de détermination de dose, en ouvert, multicentrique ²⁰ , non contrôlée chez les patients avec un neuroblastome réfractaire primaire ou un neuroblastome récidivant.
Date et durée de l'étude	A partir de janvier 2012 jusqu'en février 2015.
Objectif de l'étude	Optimiser le schéma thérapeutique afin de réduire le profil de toxicité-douleur du dinutuximab bêta tout en maintenant l'efficacité immunomodulatrice
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients âgés de 1 à 21 ans • Neuroblastome diagnostiqué selon INSS • Ayant reçu au moins 1 chimiothérapie à haute dose suivi d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques après le traitement conventionnel • Patients réfractaires primaires atteints d'une maladie au stade 4 ayant reçu au moins 2 lignes de traitement avant le traitement à haute dose/GACS, entraînant un délai de diagnostic après GACS de plus de 9 mois ou récurrence traitée et répondant au traitement de la maladie de stade 4 ou récurrence disséminée traitée et répondant au traitement ayant reçu un GACS <p>Principaux critères de non inclusion :</p>

²⁰ Allemagne, Autriche, Espagne, Israël, Italie, France, Royaume-Uni.

	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie progressive • Traitement antérieur avec ch14.18/souris, cellules de myélome non sécrétant (SP2/0) ou dinutuximab bêta • Susceptible d'exiger des corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs
Produits étudiés	<p>Dinutuximab bêta : perfusion continue de 10 jours durant des cycles de 35 à 49 jours (selon la durée de la perfusion) à partir du jour 8 de chaque cycle, pour un total de 5 cycles.</p> <p>Un groupe de 10 patients recevait une dose de dinutuximab (7, 10 ou 15 mg/m² sur des durées de perfusion de 10 à 21 jours) soit un total de 100 (posologie de l'AMM), 150 ou 210 mg/m². Dinutuximab bêta a été associé à IL-2 et isotrétinoïne.</p>
Critère de jugement principal	<p>Seul le premier cycle a été pris en compte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indice de toxicité-douleur : taux de patients sans morphine après perfusion de dinutuximab bêta après les 5 premiers jours durant le 1er cycle pour ≥ 80% des patients • Paramètre d'efficacité: le jour 15 du premier cycle chez ≥ 80% des patients : <ul style="list-style-type: none"> A) une augmentation de 500% et/ou une augmentation minimale absolue à ≥ 100 cellules/μL des cellules NK activées positives CD16/CD56, et B) un niveau mesurable de dinutuximab bêta d'au moins 1 μg / mL.
Parmi les critères de jugement secondaires	Réponse anti-tumorale chez les patients atteints d'une maladie mesurable (moelle osseuse, lésions osseuses, lésions des tissus mous, ganglions lymphatiques et/ou site de la tumeur primaire), mesurée par immunocytologie, méta-iodobenzylguanidine, tomodynamométrie et/ou imagerie par résonance magnétique.
Taille de l'échantillon	Sans objet

Résultats :

Un total de 44 patients atteints de neuroblastome récidivant ou réfractaire (R/R) a été inclus.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Plus de la moitié des patients avait un neuroblastome réfractaire (n=25, 56,8%) et 19 (43,2%) avaient un neuroblastome récidivant.

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion

Paramètre	Nombre de patients (N = 44)
Sexe, n (%)	
Masculin	28 (63,6%)
Féminin	16 (36,4%)
Âge au diagnostic initial [ans]	
n	44
Moyenne (SD)	3.2 (2,0)
Médiane	3,0
Min, Max	0, 9
Amplification MYCN	
Oui	39 (92,9%)
Non	3 (7,1%)
Absent	2
Stage INSS au diagnostic initial	
1	1 (2,3%)
4	41 (93,2%)
4s	2 (4,5%)
Patients ayant une maladie réfractaire, n (%)	25 (56,8%)
Patients ayant une maladie récidivante, n (%)	19 (43,2%)

SD = écart type (standard déviation)

*Pourcentage basé sur tous les patients évaluables, valeurs absentes exclues

Critère de jugement principal

Le taux de patients sans morphine après les 5 premiers jours du 1^{er} cycle de perfusion de dinutuximab bêta a été de 79,5%.

Tableau 8 : Taux de patients sans morphine après 5 jours au cycle 1

Morphine IV	Sous-groupe 1 (n=10)	Sous-groupe 2 (n=14)	Sous-groupe 1 + sous-groupe 2 (n=24)	Groupe confirmatoire (n=20)	Total (n=44)
Non N (%)	6 (60,0%)	13 (92,9%)	19 (79,2%)	16 (80,0%)	35 (79,5%)
Oui N (%)	4 (40,0%)	1 (7%)	5 (20,8%)	4 (20,0%)	9 (20,5%)

A J15 du cycle 1, 21 /24 patients (87,5%) avait :

- une augmentation de 500% et/ou une augmentation minimale absolue à ≥ 100 cellules/ μ L des cellules NK activées positives CD16/CD56,
- et un niveau mesurable de dinutuximab bêta d'au moins 1 μ g/mL, au 15^{ème} jour de 1^{er} cycle.

Critère de jugement secondaire

À la fin du traitement (environ 6 à 8 mois après l'instauration du traitement ou plus tôt en cas de maladie progressive), une réponse a été observée chez 14/33 patients (42%) avec une maladie détectable au début de l'étude.

Tableau 9: Réponse tumorale chez les patients avec une maladie détectable à l'inclusion

	Statistiques	Fin du 2ème cycle (N=33)	Fin du traitement (N=33)	Meilleure réponse (N=33)
Pas de signe de la maladie	N (%)	6 (19,4%)	6 (19,4%)	8 (25,8%)
Maladie améliorée	N (%)	9 (29,0%)	8 (25,8%)	9 (29,0%)
Maladie stable	N (%)	9 (29,0%)	5 (16,1%)	7 (22,6%)
Maladie progressive	N (%)	6 (19,4%)	12 (38,7%)	7 (22,6%)
Réponse mixte	N (%)	1 (3,2%)	-	
Absent	N	2	2	2

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

L'étude initiée par le COG (Yu et al.,2010)¹¹ a mis en évidence les caractéristiques du profil de tolérance du dinutuximab avec 52% des patients rapportant une douleur de grade >3 malgré un traitement antalgique, 23% des patients rapportant un syndrome de fuite capillaire et 25% des patients rapportant des réactions d'hypersensibilité. Un taux de 15% des patients du groupe dinutuximab sont sortis de l'étude en raison d'événements indésirables contre 4% dans le groupe contrôle.

La tolérance du dinutuximab bêta a été évaluée chez 514 patients avec un neuroblastome de haut risque ou un neuroblastome récidivant ou réfractaire, traités en perfusion continue ou discontinuée, en association avec IL-2 (n=281 patients) ou sans IL-2 (n=207 patients) \pm isotrétinoïne.

Tableau 10 : synthèse des événements indésirables dans les études cliniques

Patients avec	APN311-303	APN311-202	APN311-101	APN311-201	APN311-302
	N (%) (N=54)	N (%) (N=44)	N (%) (N=15)	N (%) (N=35)	N (%) (N=366)
Maximal NCI CTCAE Grade ^c					
Grade 1 (léger)	-	-	-	9 (25,7%)	6 (1,6%)
Grade 2 (modéré)	3 (5,6%)	2 (4,5%)	-	7 (20,0%)	23 (6,3%)
Grade 3 (grave)	32 (59,3%)	20 (45,5%)	13 (86,7%)	15 (42,9%)	80 (21,9%)
Grade 4 (mortel/invalidant)	19 (35,2%)	22 (50,0)	2 (13,3%)	2 (5,7%)	23 (6,3%)
Grade 5 (décès)	-	1 (2,3%)	-	1 (2,9%)	-
Tout EI provoquant le décès	-	1 (2,3%)	-	1 (2,9%)	7 (1,9%)
Décès*	22 (40,7%)	20 (45,5%)	10 (66,7%)	12 (34,9%)	100 (27,3%)

[#] Dans l'étude APN311-302, des toxicités prédéfinies selon NCI CTC ont été recueillies au lieu des EI;

* Tous les décès documentés, dont les décès dans la période de suivi.

^a Dépendant du protocole de l'étude, la référence est seulement dinutuximab bêta ou dinutuximab bêta et IL-2 et isotrétinoïne. APN311-202 réfère au traitement avec dinutuximab bêta et IL-2.

^b Interruption permanente ou temporaire dans les études APN311-303 et -202, interruption dans l'étude APN311-201.

^c Correspond aux grades EIG pour APN311-302.

NA = non applicable, NCI CTC=National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

Les **événements indésirables les plus sévères** (grades 3 et 4) ont été la douleur, des troubles hématologiques et hépatiques, la fièvre, les infections, les réactions allergiques et le syndrome de fuite capillaire. Les EI les plus fréquents de grade 4 ont été une diminution du nombre de plaquettes, la neutropénie, la thrombocytopenie, la douleur aux extrémités et la septicémie.

Sept patients sont **décédés** pour une raison autre que la progression de la maladie. Quatre décès pourraient être considérés comme pouvant être liés au traitement, car ils sont survenus à la suite d'un effet indésirable sous traitement (syndrome de fuite capillaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, encéphalite herpétique, choc septique).

Les **événements indésirables graves** (EIG) les plus fréquents ont été les infections, la pyrexie, l'hypotension, la thrombocytopenie. L'incidence des EIG a diminué de manière significative au cours des cycles de traitement : de 39% (cycle 1) à 7% (cycle 5) dans l'étude APN311-202 et de 15% (cycle 1) à 0% (cycle 5) dans l'étude APN311-303.

Dans les études de perfusion continue, environ 90% des patients ont rapporté une douleur au cours du cycle 1. Le pourcentage de patients souffrant de douleur a diminué dans les cycles de traitement suivants (environ 60% dans le cycle 5). Dans l'étude APN311-101, 67% des patients ont rapporté une douleur dans le cycle 1 et 22% dans le cycle 3. La proportion de patients nécessitant un traitement par morphine intraveineuse dans les études de perfusion continue a diminué au cours des cycles, davantage dans l'étude 303 (de 96 à 11%) que dans l'étude 202 (de 100 à 72%). Dans l'étude APN311-302, les toxicités ont été généralement plus fréquentes chez les patients recevant du dinutuximab et de l'IL-2 par rapport aux patients qui ne recevaient pas d'IL-2 en particulier pour le syndrome de fuite capillaire, les anomalies plaquettaires, les hypotensions, les infections, les nausées ou les vomissements, la fièvre et les douleurs liées à dinutuximab bêta.

9.2.2 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques prévoit la mise en place d'un registre (PASS).

9.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

La sécurité du dinutuximab bêta a été évaluée chez 514 patients présentant un neuroblastome à haut risque et récidivant ou réfractaire et ayant reçu le médicament sous la forme de perfusion

continue (98) ou de plusieurs perfusions quotidiennes (416). Le dinutuximab bêta a été associé avec l'isotrétinoïne chez la plupart des patients et avec l'IL-2 chez 307 patients. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient la fièvre (88 %) et la douleur (77 %), malgré un traitement par analgésique. Parmi les autres effets indésirables fréquents, on retrouve également l'hypersensibilité (63 %), les vomissements (57 %), la diarrhée (51 %), le syndrome de fuite capillaire (40 %) et l'hypotension (39 %). »

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Dinutuximab Bêta a été mis à disposition en France dans le cadre d'ATU nominatives depuis février 2017, mais aucune donnée n'a été collectée.

09.4 Résumé & discussion

Dans le neuroblastome à haut risque, l'intérêt de l'utilisation du dinutuximab¹ en phase d'entretien a été démontré dans une étude initiée par le Children's Oncology Group et publiée en 2010¹¹. Depuis cette date, il est préconisé d'associer l'isotrétinoïne et un anticorps anti-GD2. Aussi, l'étude clinique dont l'objectif initial visait à comparer le dinutuximab bêta associé à l'isotrétinoïne à l'isotrétinoïne seule, qui était le traitement d'entretien recommandé depuis 1999, n'a inclus que 34 patients et n'a pu être menée à son terme.

Dans le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque, l'efficacité et la tolérance de dinutuximab bêta ont été évaluées dans une analyse intermédiaire de l'étude APN311-302 dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'ajout de l'IL-2 au dinutuximab bêta (en perfusions quotidiennes) associé à l'isotrétinoïne. Un total de 370 enfants ayant un neuroblastome de haut risque a reçu dinutuximab bêta et isotrétinoïne avec ou sans interleukine-2 (IL-2). Dans la population totale de l'étude, le taux de survie sans événement à 3 ans a été de 55,4% dans le groupe sans IL-2 versus 61,2% dans le groupe avec IL-2 (NS) (critère principal de jugement). Le taux de patients encore vivants 3 ans après le traitement, a été de 64,1% sans IL-2 versus 69,1% avec IL-2 (NS).

Au vu de ces résultats, l'ajout de l'IL-2 au dinutuximab bêta (en perfusions quotidiennes) et à l'isotrétinoïne n'apporte pas un gain de survie sans événement.

Dans le neuroblastome récidivant ou réfractaire, on dispose d'une analyse rétrospective de 54 patients traités par dinutuximab bêta en perfusion continue, en association avec IL2 et isotrétinoïne, dont le critère de jugement secondaire était la réponse tumorale de 31% (8,1% de réponse complète, 24,3% de réponse partielle) pour les 37 patients présentant une maladie évaluable. Une étude, toujours en cours, de détermination de dose a mis en évidence, environ 6 à 8 mois après le début du traitement (en association avec IL-2) ou plus tôt en cas de maladie progressive, une réponse tumorale chez 14/33 patients (42%) avec une maladie détectable au début de l'étude.

Au regard de ces données, le niveau de preuve de l'efficacité du dinutuximab bêta dans le neuroblastome récidivant ou réfractaire apparaît mal étayé.

Dans l'ensemble des études cliniques, les événements indésirables les plus sévères (grades 3 et 4) ont été la douleur, des troubles hématologiques et hépatiques, la fièvre, les infections, les réactions allergiques et le syndrome de fuite capillaire. Les EI les plus fréquents de grade 4 ont été une diminution du nombre de plaquettes, une diminution du nombre de neutrophiles, la neutropénie, la thrombocytopénie, la douleur aux extrémités et la septicémie.

Sept patients sont décédés pour une raison autre que la progression de la maladie, dont 4 décès pouvant être considérés comme liés au traitement.

Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été les infections, la pyrexie, l'hypotension, la thrombocytopénie. L'association à l'IL-2 majore les EI du type syndrome de fuite capillaire, les anomalies plaquettaires, les hypotensions, les infections, les nausées ou les vomissements, la fièvre et les douleurs liées à dinutuximab bêta.

L'administration de dinutuximab bêta en continu apparaît moins algique que celle en discontinu.

On ne dispose pas de résultat sur l'impact du dinutuximab bêta sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins.

09.5 Programme d'études

✓ Etudes cliniques en cours :

APN311-304 : étude ouverte, non randomisée, monocentrique d'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de Dinutuximab Bêta EUSA en monothérapie dans le neuroblastome récidivant ou réfractaire.

APN311-302 : étude de phase III, internationale, ouverte, randomisée, contrôlée comparant l'association dinutuximab beta + acide rétinoïque + IL-2 versus dinutuximab beta + acide rétinoïque en phase d'entretien chez des patients atteints d'un neuroblastome de haut risque (dinutuximab beta administré en perfusion continue)

APN311-202 (V3) : étude de phase I/II, de détermination de dose, en ouvert, multicentrique, randomisée (+/- IL-2) chez les patients avec un neuroblastome réfractaire primaire ou un neuroblastome récidivant.

✓ Etudes liées à l'AMM sous circonstances exceptionnelles

Etude annuelle de recueil de données sur la douleur et sa prise en charge, sur l'impact sur le système nerveux central et périphérique, y compris les troubles visuels, la sécurité et l'efficacité à long terme, issues d'un registre de patients avec un neuroblastome de haut risque.

Afin de mieux définir la posologie chez les enfants et l'impact des anticorps humains antichimériques, les résultats d'une évaluation des échantillons plasmatiques collectés chez les patients des études APN311-202 et APN311-304 seront soumis en décembre 2019.

Afin d'évaluer l'effet de l'association de l'IL-2 chez les patients avec un neuroblastome récidivant ou réfractaire, les résultats de l'étude APN311-202 (V3, randomisation avec ou sans IL-2) seront soumis en décembre 2021.

Afin d'évaluer l'effet sur la survie à long terme du dinutuximab bêta, des données de survie à au moins 5 ans pour les patients ayant participé aux études APN311-202 et APN311-302 seront soumis en décembre 2021.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Compte tenu du besoin médical identifié, la Commission estime qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint d'un neuroblastome de haut risque ou d'un neuroblastome en rechute ou réfractaire, dans les conditions précisées ci-après, sans dinutuximab bêta. Cet avis tient compte de l'absence d'alternative disponible dans la prise en charge de cette maladie et de l'apport de ce médicament dans la stratégie thérapeutique.

✓ **Place de dinutuximab bêta dans la stratégie thérapeutique du neuroblastome de haut risque**

Le traitement des neuroblastomes de haut risque comprend 3 phases : polychimiothérapie d'induction, consolidation par chimiothérapie intensive (busulfan + melphalan)¹⁴ suivie de réinjection de cellules souches autologues chez les patients qui ont au moins une très bonne réponse partielle au niveau des métastases, un traitement local combinant chirurgie de la tumeur et irradiation du site primitif, entretien. Après une chimiothérapie d'induction avec au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement de consolidation par CHD et d'une GACS, le dinutuximab bêta en association à l'isotrétinoïne a une place en phase d'entretien.

✓ **Place de dinutuximab bêta dans la stratégie thérapeutique du neuroblastome en rechute ou réfractaire**

Après au moins deux traitements antérieurs incluant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, avec ou sans maladie résiduelle, le dinutuximab bêta représente une option thérapeutique envisageable.

✓ **Recommandations dans le neuroblastome de haut risque et le neuroblastome en rechute ou réfractaire**

Le dinutuximab bêta ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins de 1 an.

L'absence de démonstration d'un gain de survie sans événements avec l'ajout de l'IL-2 et la majoration des événements indésirables avec l'IL-2 incitent à déconseiller l'association de l'IL-2 au dinutuximab bêta, contrairement aux préconisations de l'AMM, ceci dans l'attente de résultats d'étude en cours (cf. 09.5 Programme d'études).

L'administration en perfusion continue, dont le profil de tolérance apparaît plus favorable que l'administration quotidienne, doit être utilisée préférentiellement à la perfusion discontinue.

La Commission s'interroge sur la possibilité, mentionnée dans l'AMM, d'augmenter le débit de perfusion à 3 ml/h (perfusion continue), afin d'administrer la dose totale si il a été nécessaire d'interrompre temporairement la perfusion, au regard des conséquences éventuelles sur le plan de la tolérance (apparition de douleurs) de cette augmentation de débit de perfusion.

La population cible étant constituée d'enfants en bas âge, l'incertitude sur les potentielles conséquences, notamment neurologiques, du traitement par dinutuximab bêta nécessite une surveillance au long cours.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► Le neuroblastome des enfants de plus d'un an est, dans 60% des cas, d'emblée métastatique et de sombre pronostic, même après traitement intensif. La survie à 5 ans des patients atteints de neuroblastome à haut risque est de 40 à 50%.

► Ce traitement est à visée curative.

► En administration en perfusion continue, le rapport efficacité/effets indésirables est important dans la phase d'entretien du neuroblastome à haut risque et mal étayé dans le neuroblastome récidivant/réfractaire. L'intérêt de l'association de l'IL-2 n'est pas démontré.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant l'AMM.

► En perfusion continue, le dinutuximab bêta associé à l'isotrétinoïne a une place en phase d'entretien du traitement des patients atteints d'un neuroblastome de haut risque, en association à l'isotrétinoïne et représente une option thérapeutique envisageable dans le neuroblastome en rechute ou réfractaire. Il n'est pas recommandé d'associer l'IL-2 au dinutuximab bêta.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- ✓ la gravité de la pathologie, avec un taux de survie à 5 ans des patients atteints de neuroblastome à haut risque de 40 à 50%,
- ✓ sa rareté, avec une incidence de 12,6 par million par an,
- ✓ du besoin médical non couvert,

- ✓ la réponse au besoin identifié avec un impact sur la morbi-mortalité partiellement étayé dans le neuroblastome de haut risque et mal étayé dans le neuroblastome récidivant ou réfractaire,
- ✓ l'absence de données sur l'impact du dinutuximab bêta sur la qualité de vie,
- ✓ l'absence de données sur l'impact du dinutuximab bêta sur l'organisation des soins (hospitalisation, événements indésirables, ...)

DINUTUXIMAB BETA EUSA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DINITUXIMAB BETA EUSA est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'apport en termes d'efficacité de l'ajout d'un anticorps anti-GD2 à l'isotrétinoïne, en association au GM-CSF et à l'IL-2, en phase d'entretien du neuroblastome à haut risque, reconnu depuis 2010,
- de la seule étude comparative disponible dans la phase d'entretien du neuroblastome à haut risque, qui n'a pas démontré l'intérêt d'ajouter de l'IL-2 à l'association dinutuximab bêta et isotrétinoïne,
- du faible niveau de preuve des données d'efficacité dans le traitement du neuroblastome récidivant ou réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle, reposant notamment sur une étude rétrospective monocentrique et sur une étude de recherche de dose ayant inclus un faible nombre de patients,
- d'une tolérance caractérisée notamment par des douleurs, minorées par l'utilisation d'une perfusion continue, et un syndrome de fuite capillaire,
- de l'incertitude sur les potentielles conséquences, notamment neurologiques, à long terme du traitement par dinutuximab bêta au regard de la population cible constituée d'enfants en bas âge,

et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité du dinutuximab bêta associé à l'isotrétinoïne sans IL-2 dans le neuroblastome de haut risque, la Commission estime que DINUTUXIMAB BETA EUSA apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la phase d'entretien du neuroblastome de haut risque et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du neuroblastome récidivant ou réfractaire.

011.3 Population cible

L'incidence annuelle du neuroblastome est de 12,6 par million. En France, la population des enfants âgés de 0 à 14 ans est estimée à 12 292 302 en France²¹. Le nombre de nouveaux cas annuels de neuroblastome en France est estimé à 155 patients.

Entre 36 et 50% des neuroblastomes sont classés comme étant à haut risque, selon un schéma de classification de prétraitement INRG²² et selon avis d'experts (soit 55 à 78 patients). Parmi les patients atteints de neuroblastome à haut risque, 52% présenteront une maladie résiduelle minimale à la fin de la phase de consolidation, 38% seront réfractaires au traitement initial et admissibles au traitement d'entretien après chimiothérapie et GACS.

Environ 55% des neuroblastomes sont classés comme étant à risque très faible/faible et 9%

²¹ Insee, Evolution de la population (résultats provisoires fin 2016). Paru le 07/03/2017.

²² Cohn, S.L., et al., The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol 2009; 27(2): 289-97.

comme étant à un risque intermédiaire²². Parmi ceux-ci, 10% à 12% des neuroblastomes sont susceptibles de rechuter^{23, 24}.

Estimation

Le nombre de patients à haut risque de neuroblastome en phase d'entretien et les patients présentant des antécédents de neuroblastome récidivant/réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle, est estimé à **60 à 80 nouveaux patients par an**.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge**

Compte tenu du besoin médical identifié, la Commission estime qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint d'un neuroblastome de haut risque ou d'un neuroblastome en rechute ou réfractaire, dans les conditions précisées au paragraphe 010, sans dinutuximab bêta.

► **Autres demandes**

La Commission réévaluera le SMR, l'ASMR et la population cible de DINUTUXIMAB BETA EUSA lorsque des résultats d'efficacité du dinutuximab bêta associé à l'isotrétinoïne sans IL-2 seront disponibles.

²³ Bagatell, R., et al., Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. J Clin Oncol 2009; 27(3): 365-70.

²⁴ Baker, D.L., et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. N Engl J Med 2010; 363(14): 1313-23.