

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide (Lutathera)

Indication : Dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques inopérables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez l'adulte dont la maladie a progressé après un traitement par un analogue de la somatostatine, à moins de contreindications ou d'intolérance.

Promoteur : Advanced Accelerator Applications

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Lutathera?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Lutathera dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques inopérables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez l'adulte dont la maladie a progressé après un traitement par un analogue de la somatostatine, à moins de contrindications ou d'intolérance, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Lutathera ne doit être remboursé que dans le traitement des TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez l'adulte dont la maladie a progressé après un traitement par un analogue de la somatostatine, sauf s'il n'a pas pu recevoir ce type de médicaments.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Lutathera ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien expert des radiopharmaceutiques, que le patient est traité dans un centre spécialisé possédant les infrastructures nécessaires pour utiliser ces agents de façon sécuritaire, et que son coût est réduit.

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

- Aucun essai clinique randomisé n'a été mené pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de Lutathera chez les patients adultes atteints de TNE pancréatiques.
- Les données probantes d'une étude de registre et de trois études observationnelles montrent que Lutathera maîtrise la progression de la maladie et prolonge la survie chez les patients atteints de TNE pancréatiques. Les bénéfices sont considérés comme étant d'importance clinique. Les données probantes indirectes laissent aussi croire que Lutathera permettrait une meilleure maîtrise de la progression de la maladie que d'autres médicaments utilisés pour traiter les TNE pancréatiques.
- Le traitement par Lutathera pourrait répondre à certains besoins importants ciblés par les patients, comme la maîtrise de la progression de la maladie.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Lutathera ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Lutathera devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 7,9 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Que sont les tumeurs neuroendocrines pancréatiques?

Les TNE pancréatiques sont un type rare de cancer qui prend naissance dans les cellules productrices d'hormones du pancréas. L'incidence annuelle de ce type de tumeurs est de moins de 1 personne sur 100 000.

Besoins non comblés en contexte de tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Les TNE pancréatiques sont incurables, et le pronostic des patients est mauvais. Il faut des traitements qui prolongent la vie des patients et qui améliorent leur qualité de vie.

Combien coute Lutathera?

Le traitement par Lutathera devrait couter environ 23 333 \$ par patient mensuellement.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide dans le traitement des TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des récepteurs de la somatostatine (RSS) chez l'adulte dont la maladie a progressé après un traitement par un analogue de la somatostatine (ASS), à moins de contre-indications ou d'intolérance, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

L'efficacité et l'innocuité du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide (ci-après appelé « ^{177}Lu oxodotrétotide ») chez les patients atteints de TNE pancréatiques ne sont pas évaluées dans le cadre d'essais cliniques randomisés; les meilleures données probantes disponibles aux fins du présent examen proviennent d'une étude de registre de phase IV, non interventionnelle, non comparative, postautorisation et rétrospective (NETTER-R, N = 110) et de trois études observationnelles (Fröss-Baron et ses collègues [2021], Marinova et ses collègues [2018] et Zandee et ses collègues [2019]). Il ne serait pas possible de mener un essai clinique randomisé exclusivement chez cette population de patients en raison de l'absence d'une réelle incertitude sur le plan clinique et de la rareté de la maladie. L'étude NETTER-R laisse croire que le traitement par le ^{177}Lu oxodotrétotide procure un bénéfice clinique chez les patients atteints de TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques et exprimant des RSS dont la maladie a progressé après un traitement par un ASS. La survie sans progression (SSP) médiane, évaluée selon les critères d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides, version 1.1 (RECIST 1.1), est de 24,8 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 17,5 à 34,5) et la survie globale (SG) médiane est de 41,4 mois (IC à 95 % de 28,6 à 50,2). De l'avis des cliniciens experts, malgré l'absence de groupe de comparaison et la présence d'autres limites méthodologiques associées à l'étude NETTER-R, ces résultats représentent une amélioration cliniquement importante comparativement aux résultats obtenus chez les patients atteints de TNE pancréatiques traités par d'autres protocoles offerts au Canada. Bien que les résultats des trois études observationnelles soient incertains en raison de la méthodologie des études, ils concordent avec ceux de l'étude NETTER-R. De plus, les données probantes indirectes fournies par le promoteur laissent croire que le ^{177}Lu oxodotrétotide est supérieur à l'évérolimus et au sunitinib sur le plan de la SSP.

Les patients atteints de TNE pancréatiques ont besoin d'un traitement qui prolonge la survie et qui améliore la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Les patients indiquent que les traitements actuellement disponibles sont associés à de longues périodes de rétablissement, qu'ils ont des complications et des effets secondaires invalidants, et qu'ils ne guérissent pas la maladie et ne bloquent pas la progression de la maladie. À la lumière de l'ensemble des données probantes présentées, le CEEP conclut que le traitement par le ^{177}Lu oxodotrétotide pourrait répondre à certains besoins importants ciblés par les patients, comme la maîtrise de la progression de la maladie.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le ^{177}Lu oxodotrétotide et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du ^{177}Lu oxodotrétotide est de 120 931 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à l'évérolimus et de 466 632 \$ l'AVAQ comparativement

au sunitinib. À ce RCED, le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ gagnée dans le traitement des TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des RSS chez l'adulte dont la maladie a progressé. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide est remboursé lorsqu'il est amorcé chez les patients atteints de TNE pancréatiques qui répondent à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. patients adultes atteints de TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des RSS;</p> <p>1.2. progression de la maladie après un traitement par un ASS ou présence d'une contreindication ou d'une intolérance aux ASS.</p>	<p>Les patients admis à l'étude NETTER-R sont atteints de TNE pancréatiques exprimant des RSS et bien différenciées au moment du diagnostic, et présentent une maladie progressive inopérable ou métastatique.</p>	—
Arrêt		
<p>2. Le traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide est arrêté si l'une des situations suivantes se présente :</p> <p>2.1. apparition d'effets toxiques inacceptables;</p> <p>2.2. progression de la maladie évaluée au moyen d'un examen clinique, d'un examen d'imagerie ou par la présence de biomarqueurs, selon le cas.</p>	<p>Les cliniciens experts indiquent que le traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide serait arrêté dans ces deux éventualités.</p>	<p>Les effets toxiques graves qui pourraient mener à l'arrêt du traitement sont notamment la myélotoxicité et les effets toxiques rénaux permanents (p. ex. transformation en SMD ou LAM).</p>
Prescription		
<p>3. Le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide est seulement prescrit dans les centres spécialisés possédant les infrastructures nécessaires pour manipuler, préparer, administrer et éliminer les radiopharmaceutiques de façon sécuritaire.</p>	<p>Conformément à l'opinion du clinicien expert et à l'étude NETTER-R. Dans l'étude NETTER-R, les patients pouvaient avoir été traités par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide dans le cadre du programme d'utilisation à titre humanitaire de Lutathera d'Advanced Accelerator Applications.</p>	<p>Les cliniciens experts affirment qu'un centre de référence tertiaire offrant des services de médecine nucléaire ou de radiooncologie est nécessaire pour administrer le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. L'accès à la TEP au gallium 68 ou à la TEP au FDG est nécessaire.</p>
<p>4. Le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide est prescrit par des cliniciens ayant une expertise dans l'utilisation des radiopharmaceutiques.</p>	<p>Cela vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prix		
5. Une réduction du prix.	<p>Le RCED du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide est de 120 931 \$ l'AVAQ comparativement à l'évérolimus et de 466 632 \$ l'AVAQ comparativement au sunitinib.</p> <p>Une réduction du prix de ce traitement d'au moins 41 % et 63 % respectivement est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ comparativement à l'évérolimus et au sunitinib.</p>	—
Faisabilité de l'adoption		
6. La faisabilité organisationnelle est abordée afin que les autorités sanitaires aient les infrastructures en place pour offrir le traitement par le ¹⁷⁷ Lu oxodotrétotide.	<p>L'administration du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide, un radiopharmaceutique, requiert beaucoup de ressources en raison de sa durée de conservation limitée et de la complexité de sa préparation et de son administration. Il n'y a que quelques centres spécialisés au Canada qui possèdent les infrastructures nécessaires pour préparer, administrer et éliminer le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide de façon sécuritaire.</p>	<p>Au moment d'envisager la faisabilité de l'adoption, les provinces et les territoires devront donc tenir compte des répercussions importantes de l'utilisation de ressources supplémentaires, notamment en ce qui concerne le personnel infirmier, ainsi que celui des services de pharmacie et de médecine nucléaire.</p>

¹⁷⁷Lu = lutécium; ASS = analogue de la somatostatine; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; FDG = fluorodésoxyglucose; LAM = leucémie aigüe myéloblastique; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RSS = récepteurs de la somatostatine; SMD = syndrome myélodysplasique

Points de discussion

- Les TNE pancréatiques sont un type rare et incurable de cancer, et de nouveaux traitements qui prolongent la survie et qui améliorent la QVLS sont nécessaires. Malgré les limites importantes de la méthodologie des études, le CEEP reconnaît que les données probantes disponibles appuient l'allégation selon laquelle le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide procure des améliorations cliniquement importantes comparativement aux autres traitements et qu'il ne serait pas possible de mener un essai clinique contrôlé robuste chez cette population de patients.
- Le CEEP discute de la plausibilité biologique que le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide confère un bénéfice clinique chez les patients atteints de TNE pancréatiques. L'étude NETTER-1 n'admet pas les patients atteints de TNE pancréatiques, mais porte plutôt sur des patients atteints d'autres types de TNE gastroentéropancréatiques (TNE-GEP). Selon les cliniciens experts, la différence entre les TNE pancréatiques et les TNE non pancréatiques pourrait ne pas être un élément important à considérer. Bien que les TNE pancréatiques tendent à être plus virulentes et à conférer de moins bonnes perspectives de survie que les autres TNE, les cliniciens experts croient qu'il y a peu de fondement pour appuyer une différence de traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide entre les TNE pancréatiques et les TNE non pancréatiques. À la lumière de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide est bien toléré et susceptible de procurer un bénéfice clinique. Aucune raison apparente ne permet d'expliquer pourquoi un traitement par peptides radiomarqués

comme le ^{177}Lu oxodotrétotide ne serait pas efficace contre les TNE pancréatiques alors qu'il l'est contre d'autres types de TNE. Le CEEP conclut que les TNE pancréatiques pourraient être prises en charge de façon semblable aux autres TNE.

- La QVLS est considérée comme un résultat important pour les patients à la fois par les groupes de cliniciens et par les groupes de défense des intérêts des patients. Cependant, les seules données probantes sur la QVLS disponibles aux fins du présent examen proviennent de deux études observationnelles (Marinova et ses collègues et Zandee et ses collègues). L'étude par Marinova et ses collègues laisse croire à une amélioration de la QVLS entre le début de l'étude et la visite de suivi qui a lieu trois mois après le dernier cycle de traitement par le ^{177}Lu oxodotrétotide, et montre également une augmentation du score à l'état de santé global et du score moyen au fonctionnement social. Dans l'étude par Zandee et ses collègues, les auteurs rapportent une augmentation du score moyen à l'état de santé global, ce qui concorde avec les résultats de l'étude par Marinova et ses collègues. Cependant, en raison de la méthodologie non contrôlée et non comparative de ces études, les résultats sont hautement incertains. Les patients indiquent que les effets secondaires du ^{177}Lu oxodotrétotide sont tolérables ou maîtrisables et que leur expérience du traitement est plus facile que le long rétablissement associé à la chirurgie ou que les effets secondaires invalidants de la chimiothérapie ou des traitements ciblés.
- L'évérolimus et le sunitinib sont des comparateurs pertinents pour les patients canadiens atteints de TNE pancréatiques. Le promoteur fournit des données probantes par l'entremise de comparaisons indirectes ajustées par appariement (CIAA) qui comparent la SSP et la SG obtenues avec le ^{177}Lu oxodotrétotide à celles procurées par l'évérolimus et le sunitinib. D'autres données probantes indirectes publiées sont aussi repérées dans la documentation; Khan et ses collègues ont effectué des analyses semblables au moyen de CIAA pour comparer la SSP et la SG avec les mêmes traitements. Les deux ensembles de CIAA indiquent que le traitement par le ^{177}Lu oxodotrétotide est supérieur au sunitinib et à l'évérolimus pour ce qui est de la SSP. La CIAA pour la SG effectuée par le promoteur n'est pas parvenue à des différences statistiquement significatives entre le ^{177}Lu oxodotrétotide et l'évérolimus ou le sunitinib, alors que la CIAA publiée par Khan et ses collègues laisse croire que le ^{177}Lu oxodotrétotide procure une plus grande amélioration que l'évérolimus et le sunitinib. Cependant, toutes les comparaisons indirectes sont associées à des limites qui introduisent une incertitude importante dans les données probantes comparatives entre le ^{177}Lu oxodotrétotide et l'évérolimus et le sunitinib.
- Un nombre limité de centres au Canada possèdent l'expertise et les ressources nécessaires pour administrer le ^{177}Lu oxodotrétotide, et il est peu probable que de tels centres existent dans l'ensemble des provinces et territoires. Par conséquent, le ^{177}Lu oxodotrétotide et les soins connexes pourraient devoir être administrés à l'extérieur de la province ou du territoire de résidence des patients, voire hors du pays, ce qui pourrait s'avérer impossible pour certains patients. Le CEEP recommande donc aux autorités sanitaires d'envisager l'établissement d'accords interprovinciaux pour assurer un accès équitable au traitement pour les patients admissibles et leurs aidants, notamment un éventuel soutien financier et logistique pour les déplacements requis et le logement à court terme. Aux fins de la mise en œuvre, il est nécessaire de défendre le droit à un accès équitable au traitement afin que tous les patients dans le besoin aient accès au traitement en temps opportun.

Contexte

Les TNE forment un groupe hétérogène de cancers qui prennent naissance dans les cellules sécrétoires du système neuroendocrinien diffus. Les TNE pancréatiques sont un sous-ensemble de TNE-GEP. Les RSS sont exprimés dans la majorité (> 80 %) des TNE bien différenciées. Les TNE-GEP représentent le deuxième type de cancer du système digestif en importance sur le plan de la prévalence. L'incidence annuelle attendue des TNE pancréatiques est de moins de 1 cas par 100 000 personnes. Les TNE pancréatiques ont un moins bon pronostic que les autres TNE, et les patients survivent habituellement moins de 5 ans. En raison de la nature hétérogène des TNE pancréatiques, les patients ne suivent pas nécessairement la même trajectoire pathologique. Le diagnostic des TNE pancréatiques se fait habituellement par biopsie. La stadification de la maladie est quant à elle déterminée au moyen d'une tomодensitométrie ou d'une IRM, bien que les TEP au gallium soient en train de devenir une forme plus standard d'imagerie pour ce groupe de patients.

Le ^{177}Lu oxodotréotide (aussi appelé ^{177}Lu -dotatate) est considéré comme un traitement par peptides radiomarqués. Il s'agit d'un ASS radiomarqué qui se lie aux RSS. Il est approuvé par Santé Canada dans le traitement des TNE-GEP inopérables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des RSS chez l'adulte dont la maladie a progressé. La dose recommandée est de 7,4 GBq (200 mCi) en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 8 semaines, pour un total de 4 doses. Il est administré en combinaison avec l'octréotide à libération prolongée qui est poursuivi mensuellement pendant un maximum de 18 mois.

Historique de l'examen du médicament

Le premier examen du ^{177}Lu oxodotréotide effectué par l'ACMTS en 2019 portait sur un essai clinique randomisé de phase III en mode ouvert (NETTER-1) et une étude de phase I/II non randomisée et à groupe unique (ERASMUS). L'ACMTS a émis une recommandation de remboursement favorable chez les patients atteints de TNE de l'intestin moyen exprimant des RSS dont la maladie a progressé durant la prise d'un ASS et est inopérable; cependant, cette recommandation n'appuie pas le remboursement chez les patients atteints de TNE de l'intestin antérieur et postérieur exprimant des RSS dont la maladie a progressé et est inopérable. L'examen antérieur par l'ACMTS du ^{177}Lu oxodotréotide n'appuie pas son utilisation chez les patients atteints de TNE pancréatiques, car ces patients sont exclus de l'essai pivot NETTER-1. La demande de remboursement du promoteur pour ce nouvel examen concerne les patients adultes atteints de TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques, bien différenciées et exprimant des RSS, dont la maladie a progressé après le traitement par un ASS, à moins de contre-indications ou d'intolérance.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue systématique d'une étude de registre rétrospective de phase IV menée auprès de patients atteints de TNE pancréatiques exprimant des RSS dont la maladie progressive est inopérable ou métastatique;

- la perspective de patients provenant d'un groupe de défenses des intérêts des patients : la Canadian Neuroendocrine Tumour Society (CNETS);
- des commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement des TNE pancréatiques;
- les observations de quatre groupes de cliniciens, soit l'Association canadienne de médecine nucléaire (ACMN); une collaboration entre le CHU de Québec – Centre de recherche de l'Université Laval – Axe Oncologie, Hôtel-Dieu de Québec – Département de médecine nucléaire, Fondation du CHU de Québec – Chaire de recherche en théranostique, et l'Association des médecins spécialistes en médecine nucléaire du Québec (AMSMNQ); et le conseil consultatif médical et scientifique de la CNETS, et d'autres cliniciens traitant les cancers neuroendocriniens;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

L'ACMTS a reçu un document de la CNETS pour l'examen du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide dans le traitement des patients atteints de TNE-GEP. L'information utilisée dans le document provient d'un questionnaire en ligne destiné aux patients atteints d'un cancer neuroendocrinien promu sur le site Web de la CNETS et sur ses plateformes de médias sociaux entre le 25 février et le 25 mars 2022. Au total, 57 patients ont répondu au sondage, dont 21 patients (37 %) atteints de TNE pancréatiques et 36 patients (63 %) atteints de TNE gastro-intestinales. Parmi eux, 33 patients (58 %) disent avoir une expérience du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide.

Les répondants au sondage indiquent que leur cancer neuroendocrinien nuit à leur qualité de vie en raison de symptômes comme la fatigue, la faiblesse, et que la diarrhée a une incidence extrême sur la qualité de vie. D'après les réponses des patients, les traitements les plus couramment utilisés pour la prise en charge des cancers neuroendocriniens sont les ASS, la chirurgie et le traitement par peptides radiomarqués. Les répondants indiquent que les avantages des traitements actuellement disponibles sont le ralentissement temporaire de la progression de la maladie et la maîtrise des symptômes, alors que les défis sont les longues périodes de rétablissement, les effets secondaires invalidants et les complications. Aucun des répondants n'indique que les traitements actuels ont guéri leur cancer ou bloqué sa progression. Les répondants décrivent les traitements actuels comme étant efficaces pour maîtriser les symptômes (p. ex. les ballonnements, la diarrhée, la constipation et les variations du niveau d'énergie), et comme étant peu ou pas efficaces pour arrêter la progression de la maladie, réduire la taille de la tumeur ou arrêter la croissance de la tumeur, et prévenir les métastases. Selon les répondants, les obstacles courants à l'accès aux traitements sont l'absence de couverture par les régimes privés, les difficultés financières et l'inaccessibilité du traitement par l'entremise de leur médecin ou l'absence de couverture pour leur type de cancer neuroendocrinien.

Tous les 33 répondants ayant reçu le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide indiquent que ses effets secondaires sont tolérables ou maîtrisables et que leur expérience du traitement est plus facile que le

long rétablissement associé à la chirurgie ou que les effets secondaires invalidants de la chimiothérapie. Les bénéfiques du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide les plus couramment nommés sont la réduction de la progression de la maladie (69 %), le rétrécissement de la tumeur (59 %) et l'atténuation des symptômes de la maladie (45 %), alors que les effets secondaires les plus couramment rapportés sont la fatigue accrue (58 %), suivie de la nausée et des vomissements (27 %).

La majorité des répondants (98 %) indiquent que la progression de la maladie est l'aspect le plus important à maîtriser du cancer neuroendocrinien, suivie de la fatigue (36 %), de la diarrhée (35 %) et des bouffées vasomotrices (29 %). Dans l'ensemble, les patients expriment le besoin d'avoir un accès équitable au ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide pour traiter le cancer neuroendocrinien afin de surmonter les défis comme le manque de financement pour leur type de TNE et les longues distances à parcourir pour avoir accès au traitement.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les observations de deux cliniciens ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge des TNE pancréatiques ont été recueillies. Les cliniciens experts soulignent le besoin non comblé d'avoir des traitements qui prolongent la vie des patients et qui améliorent leur qualité de vie puisque les patients deviennent à la longue réfractaires à toutes les options thérapeutiques actuellement offertes. L'ordre d'administration du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide serait adapté à la situation de chaque patient. Dans la plupart des cas, les patients doivent présenter une progression de la maladie pendant la prise d'un ASS avant de recevoir le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. Une TEP au gallium sera nécessaire pour identifier les patients admissibles au ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. Il ne devrait pas y avoir de critères stricts quant au biomarqueur Ki67 puisqu'il y a une trop grande variabilité du Ki67 dans les différents prélèvements issus d'un même patient. De plus, la lecture des prélèvements est subjective, ce qui entraîne une variabilité dans l'établissement de l'admissibilité en fonction du Ki67. La réponse des patients au traitement est évaluée au moyen d'une évaluation clinique, de données radiographiques et d'une analyse des biomarqueurs (c.-à-d. acide 5-hydroxy-indole-acétique). On recommande d'effectuer une évaluation clinique tous les quelques mois au début, et avant chaque cycle de traitement par peptides radiomarqués, ainsi qu'une évaluation radiographique tous les trois à six mois au début, selon les besoins cliniques du patient. Le traitement est arrêté en cas d'effets toxiques graves, notamment d'effets toxiques rénaux permanents et de toxicité médullaire (p. ex. syndrome myélodysplasique [SMD]) et de progression de la maladie. Un centre de référence tertiaire offrant des services de médecine nucléaire ou de radiooncologie est nécessaire pour l'administration du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide.

Groupes de cliniciens

Quatre groupes de cliniciens fournissent des commentaires à l'ACMTS aux fins du présent examen du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide : deux cliniciens du comité consultatif sur les médicaments contre les cancers gastro-intestinaux de Santé Ontario – Action Cancer Ontario (SO-ACO), un clinicien de l'Association canadienne de médecine nucléaire (ACMN), neuf cliniciens du conseil consultatif médical et scientifique (CCMS) de la CNETS, et un clinicien du CHU de Québec – Centre de recherche de l'Université Laval – Axe Oncologie, Hôtel-Dieu de Québec – Département de médecine nucléaire, Fondation du CHU de Québec – Chaire de recherche en théranostique, et l'AMSMNQ.

Les groupes de cliniciens relèvent les besoins non comblés suivants chez les patients atteints de TNE, dont de TNE pancréatiques : les traitements actuellement disponibles ne sont pas efficaces chez tous les patients, ne sont pas bien tolérés, et les patients peuvent y devenir résistants ou réfractaires. De plus, les groupes de cliniciens expriment le besoin d'avoir accès à des traitements qui ralentissent la progression de la maladie, qui maîtrisent les symptômes hormonaux et qui améliorent la survie (c.-à-d. la SSP).

L'ACMN, le CCMS de la CNETS, le CHU de Québec – Centre de recherche de l'Université Laval – Axe Oncologie, Hôtel-Dieu de Québec – Département de médecine nucléaire, Fondation du CHU de Québec – Chaire de recherche en théranostique, et l'AMSMNQ indiquent que le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide devrait être prescrit en traitement de deuxième intention chez les patients atteints de TNE, notamment de TNE pancréatiques, dont la maladie a progressé durant la prise d'un analogue de la somatostatine. À l'inverse, SO-ACO indique que Lutathera devrait être une option de quatrième intention après les analogues de la somatostatine, l'évérolimus et le sunitinib.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs clés suivants pourraient éventuellement influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide : les éléments à considérer pour l'amorce, l'abandon et la prescription du traitement, les enjeux relatifs à la prestation de soins, les enjeux systémiques et économiques, et le besoin éventuel d'un algorithme de financement provisoire. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
<p>NETTER-R est une étude de registre de phase IV, non interventionnelle et rétrospective menée auprès de patients atteints de TNE pancréatiques ayant été traités par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide.</p> <p>Les comparateurs pertinents du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide sont notamment le sunitinib, l'évérolimus, et la combinaison témozolomide-capécitabine.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour orienter les délibérations du CEEP.</p>
Amorce du traitement	
<p>Les patients traités par l'octréotide à libération prolongée (60 mg) sont-ils admissibles au traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide?</p> <p>Les patients traités par le lanréotide sont-ils admissibles au traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts conviennent que les patients ayant été traités par l'octréotide à libération prolongée à 60 mg ou le lanréotide seraient admissibles au traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide.</p>
<p>Le GCP note qu'antérieurement, l'ACMTS ne recommandait pas la reprise du traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide chez les patients adultes atteints de TNE de l'intestin moyen exprimant des RSS. La reprise du traitement par le ¹⁷⁷Lu</p>	<p>Le CEEP ne peut pas se prononcer à savoir si la reprise du traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide devrait être remboursée chez les patients atteints de TNE pancréatiques inopérables ou</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
oxodotrétotide devrait-elle être remboursée chez les patients atteints de TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques exprimant des RSS?	métastatiques exprimant des RSS puisqu'il y a peu de données à cet égard.
Cessation du traitement	
<p>La demande du promoteur concerne l'utilisation du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide après un traitement par un analogue de la somatostatine pendant lequel la maladie a progressé à moins de contreindications ou d'intolérance.</p> <p>Le CEEP peut-il préciser ce qui constituerait une contreindication ou une intolérance à un analogue de la somatostatine?</p>	Le CEEP et les cliniciens experts affirment que les contreindications aux ASS sont la réaction anaphylactique ou la diarrhée grave, constante et répétée après une injection qui prend du temps à se résorber (c.-à-d. plus d'une semaine) ou qui entraîne des douleurs abdominales. En général, on s'attend à ce que les contreindications réelles soient rares.
Prescription	
La dose de 7,4 GBq (200 mCi) de ¹⁷⁷ Lu oxodotrétotide est administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 8 semaines pour un maximum de 4 doses.	Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour orienter les délibérations du CEEP.
<p>L'administration du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide est réservée aux centres spécialisés possédant les infrastructures nécessaires pour manipuler, préparer, administrer et éliminer le lutécium de façon sécuritaire.</p> <p>Les patients pourraient devoir parcourir de longues distances pour avoir accès au traitement. Les patients de certaines provinces et certains territoires pourraient devoir sortir de leur province ou territoire de résidence.</p>	Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour orienter les délibérations du CEEP.
Algorithme de financement	
<p>Quelle est la place optimale du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide dans le traitement?</p> <p>Dans quelles circonstances cliniques le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide serait-il privilégié par rapport à l'évérolimus, le sunitinib ou la combinaison témozolomide-capécitabine?</p>	L'étude NETTER-R est rétrospective et ne comprend pas de groupe de comparaison. Le promoteur fournit une CTI qui compare le ¹⁷⁷ Lu oxodotrétotide à l'évérolimus et au sunitinib. Bien qu'il existe des incertitudes importantes à l'égard des résultats de la CTI, ces derniers laissent croire que le ¹⁷⁷ Lu oxodotrétotide serait plus efficace que l'évérolimus et le sunitinib. Les cliniciens experts conviennent que le ¹⁷⁷ Lu oxodotrétotide serait privilégié par rapport à l'évérolimus et au sunitinib puisqu'il est mieux toléré et que, bien qu'il n'y ait pas de données probantes directes à cet égard, il pourrait être plus efficace que les autres options thérapeutiques actuellement disponibles. Cependant, la combinaison témozolomide-capécitabine pourrait être privilégiée par rapport au ¹⁷⁷ Lu oxodotrétotide chez les patients atteints de TNE pancréatiques de grade 3 bien différenciées. Le CEEP est d'accord avec la réponse fournie par les cliniciens experts.
Prestation de soins	
Le ¹⁷⁷ Lu oxodotrétotide a une durée de conservation de 72 heures, ce qui peut entraîner du gaspillage si le patient n'est pas en mesure de recevoir la dose prévue pour une quelconque raison.	Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour orienter les délibérations du CEEP.

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>L'administration d'une solution d'acides aminés est requise avant, durant et après chaque dose du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. La solution est préparée à l'hôpital ou obtenue d'un fournisseur externe.</p> <p>Un agent antiémétique est aussi administré avant la solution d'acides aminés.</p> <p>La dose de 30 mg d'octréotide à libération prolongée doit aussi être administrée de 4 à 24 heures après chaque dose du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide puis toutes les 4 semaines après la fin du traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide jusqu'à la progression de la maladie ou pour un maximum de 18 mois après le début du traitement. Y a-t-il des données probantes appuyant un calendrier d'administration de l'ASS différent par rapport au ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts, qui reconnaissent qu'il peut y avoir une variabilité dans le calendrier d'administration de l'ASS par rapport au ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide, selon l'établissement. Les cliniciens experts conviennent qu'il peut être difficile dans la pratique de prévoir l'administration de l'ASS après le traitement par peptides radiomarqués, et qu'un calendrier différent par rapport au ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide pourrait être approprié.</p>
<p>L'accès à un examen d'imagerie fonctionnelle (p. ex. la TEP au gallium 68) est nécessaire pour confirmer la présence de récepteurs de la somatostatine.</p> <p>Le patient doit-il passer un examen d'imagerie après chaque dose du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide? Quand cet examen devrait-il être effectué?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel il peut y avoir une certaine variation dans l'examen d'imagerie pour les patients. Une TEP au gallium 68 est requise avant d'amorcer le traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. Ce type de TEP n'est habituellement pas effectué après chaque cycle de traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. Cependant, une TEMP doit être effectuée après chaque cycle pour confirmer l'assimilation du traitement et évaluer la progression de la maladie. La tomodensitométrie est aussi utilisée comme stratégie de surveillance après le traitement. Les cliniciens experts indiquent que la TEP au FDG peut aussi être utilisée pour identifier les patients qui progressent vers un stade plus élevé de la maladie, bien que ce type d'imagerie ne soit peut-être pas aussi courant.</p>
Aspects systémique et économique	
<p>L'impact budgétaire dépend de la place réelle dans le traitement du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide (utilisé en intention précoce ou plus tardive). Il pourrait y avoir une dérive d'indication si le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide est privilégié par rapport à un analogue de la somatostatine en raison de sa meilleure tolérabilité.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour orienter les délibérations du CEEP.</p>
<p>Des ressources additionnelles et une coordination entre les équipes de médecine nucléaire, de radiooncologie et d'oncologie médicale sont nécessaires pour l'imagerie, les analyses sanguines et la prise en charge des événements indésirables.</p> <p>L'administration en milieu hospitalier pourrait aussi être requise.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour orienter les délibérations du CEEP.</p>
<p>Dans la plupart des provinces et territoires, la supervision et le financement des radiopharmaceutiques se font par d'autres services du ministère, à l'extérieur des régimes d'assurance médicaments. Le financement des médicaments administrés en milieu hospitalier peut aussi provenir d'un budget différent.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour orienter les délibérations du CEEP.</p>

ASS = analogue de la somatostatine; CEEP = comité d'experts en examen de PPEA; CTI = comparaison de traitements indirecte; FDG = fluorodésoxyglucose; GCP = groupe consultatif provincial; Lu = lutécium; RSS = récepteurs de la somatostatine; TEMP = tomographie par émission monophotonique; TNE = tumeur neuroendocrine

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

L'étude NETTER-R est une étude de registre non interventionnelle, non comparative, postautorisation et rétrospective visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide chez les patients atteints de TNE pancréatiques exprimant des RSS dont la maladie est progressive et inopérable ou métastatique d'après l'évaluation radiologique, biochimique ou clinique. Le nombre approximatif de patients admis est fondé sur le nombre de patients potentiellement admissibles au programme d'utilisation à titre humanitaire ou recevant le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide offert sur le marché dans les centres d'étude sélectionnés au préalable par les chercheurs. Les patients peuvent avoir été traités par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide dans le cadre du programme d'utilisation à titre humanitaire de Lutathera d'Advanced Accelerator Applications (AAA) approuvé dans 10 pays européens depuis 2011-2012 ou par un médicament offert sur le marché. L'étude est menée auprès de 110 patients de l'Espagne, de la France et du Royaume-Uni qui répondent aux critères d'inclusion préétablis. La plupart des patients atteints de TNE pancréatiques ayant reçu un traitement dans cette étude ont pris part au programme d'utilisation à titre humanitaire dans l'un des centres de la European Neuroendocrine Tumor Society participant à ce programme. La collecte de données rétrospectives provenant de dossiers médicaux a commencé le 31 octobre 2018 au premier centre d'étude. Les données sur les visites de suivi étaient provisoirement recueillies tous les trois mois, selon la norme de la pratique locale et la disponibilité des documents dans les centres. Le principal objectif de l'étude NETTER-R est de déterminer l'efficacité du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide chez les patients atteints de TNE pancréatiques qui répondent à un ensemble de critères d'admissibilité prédéterminés. L'objectif secondaire est de déterminer l'innocuité et la tolérabilité du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. Les patients devaient répondre à tous les critères d'inclusion et à aucun des critères d'exclusion pour être admissibles à l'étude NETTER-R. Pour être admissibles, les patients doivent présenter des TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques bien différenciées et exprimant des RSS, avoir une maladie progressive et avoir été traités par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. Les patients ne sont pas admissibles s'ils ont un diagnostic de TNE dont le siège n'est pas pancréatique.

L'âge moyen des patients de l'étude NETTER-R est de 58 ans (■). Une proportion relativement égale d'hommes (53 %) et de femmes (47 %) sont admis. ■ des patients sont caucasiens (■). Les sièges primaires des métastases avant l'amorce du traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide sont le foie (96 %), les nœuds lymphatiques (43 %), les os (29 %) et les poumons (4 %). Le fardeau de la tumeur hépatique varie de 10 % à 25 % ou moins (29 %) et plus de 25 % d'atteinte hépatique ou plus de 2 organes métastatiques (36 %). Plus de la moitié des patients ont des tumeurs non fonctionnelles (57 %); 30 % des patients ont des tumeurs fonctionnelles et les autres n'ont pas subi d'évaluation pour déterminer l'état fonctionnel de la tumeur (11 %). La plupart des patients ont un indice Ki67 se situant entre 3 % et 20 % (66 %) ou de 2 % ou moins (24 %), et un stade de la maladie modéré (stade 2; 65 %) ou faible (stade 1; 27 %) selon l'évaluation histopathologique. De nombreux patients subissent une scintigraphie à l'octrototide (■) ou une TEP au gallium (■). En ce qui concerne l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), la plupart des patients chez qui il a été évalué ont obtenu un indice fonctionnel de 0 (■) ou 1 (■). La plupart des patients ont déjà reçu un traitement anticancéreux (92 %) et ont reçu en moyenne 4,7 traitements antérieurs ou concomitants. Un traitement anticancéreux pour traiter les TNE a été reçu par 91 % des patients; les patients ont principalement reçu une chimiothérapie (■), une radiothérapie (■)

ou d'autres traitements (91 %). Des somatostatines ou des analogues ont été reçus par 70 % des patients, principalement le lanréotide ou l'octréotide (33 % chacun). Des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) ont été reçus par 38 % des patients, principalement l'évérolimus (33 %) ou le sunitinib (20 %). Environ ■ des patients (■) ont subi des interventions médicales ou chirurgicales; le plus souvent, les patients ont subi une chirurgie pancréatique (■), suivie de la chirurgie hépatique (■) et de la radiothérapie (■).

Efficacité

Survie globale

La période de suivi médiane est de 24,5 mois. Dans l'étude NETTER-R, 55 patients (50 %) ont présenté un événement lié à la SG. La SG médiane est de 41,4 mois (IC à 95 % de 28,6 à 50,2). La moitié des patients sont censurés pour l'analyse de la SG.

Survie sans progression

Les résultats pour le critère d'évaluation principal de la SSP sont fondés sur les critères RECIST 1.1. Dans l'analyse primaire de la SSP, on rapporte 41 événements liés à la SSP (66 %); la plupart sont la progression de la maladie (■) et on rapporte ■ décès (■). La SSP médiane est de 24,8 mois (IC à 95 % de 17,5 à 34,5). La SSP est aussi évaluée au moyen des critères RECIST 1.1 d'après des opinions de chercheurs comme critère d'évaluation secondaire. La SSP fondée sur l'opinion de chercheur 1 se fonde sur l'évaluation de la tumeur et d'autres évaluations radiologiques. La SSP fondée sur l'opinion de chercheur 2 se fonde sur d'autres évaluations radiologiques, cliniques et métaboliques et la présence de biomarqueurs. Les autres analyses de la SSP concordent avec l'analyse primaire de la SSP.

Taux de réponse objective

Le taux de réponse objective (TRO) fondé sur l'analyse primaire est évalué chez 62 patients. Le TRO est de 40,3 % (IC à 95 % de 28,1 à 53,6). Aucun des patients n'a obtenu de réponse complète d'après les critères RECIST 1.1. Une réponse partielle est rapportée chez 40,3 % des patients. Une maladie stable et une maladie progressive sont rapportées respectivement chez 35,5 % et 21,0 % des patients. Les résultats pour le TRO d'après les opinions de chercheurs 1 et 2 concordent avec l'analyse primaire du TRO, bien que la réponse soit légèrement meilleure pour le TRO évalué d'après l'opinion 2.

Durée de la réponse

La durée de réponse médiane (DR) est de 60,7 mois (IC à 95 % de 13,1 à 62,1). Au moment de l'analyse, 8 événements de SSP avaient été observés. Les DR fondées sur les opinions de chercheurs 1 et 2 sont plus courtes que celle de l'analyse primaire. La DR médiane d'après l'opinion de chercheur 1 est de 31,1 mois (IC à 95 % de 16,8 à 62,1) et comprend ■ événements de SSP, alors que la DR d'après l'opinion de chercheur 2 est de 28,3 mois (IC à 95 % de 16,8 à 60,7) et comprend ■ événements de SSP.

Délai avant la progression

Il y a un total de ■ événements de délai avant la progression (DAP), avec un DAP médian de 29,5 mois (IC à 95 % de 21,4 à 67,6). Comme pour la SSP, le DAP est évalué au moyen des opinions de chercheurs 1 et 2, dont les résultats concordent tous deux avec l'analyse primaire du DAP.

Qualité de vie liée à la santé



Innocuité

Évènements indésirables

Des évènements indésirables (EI) sont rapportés chez 79 patients (72 %). Les EI les plus courants sont la nausée (28 %), la fatigue (23 %), les douleurs abdominales (16 %), les vomissements (■), les douleurs dans le haut de l'abdomen (■), l'anémie (■), la diarrhée, la lymphopénie et la thrombopénie (■). Des EI de grade 3 ou 4 sont rapportés chez 30 patients (27 %). Ces EI sont généralement rares, chaque évènement survenant chez moins de 5 % des patients. Les plus courants sont la lymphopénie (■), les douleurs abdominales, l'ascite, l'hypercalcémie et les abcès hépatiques (■).

Évènements indésirables graves

Des évènements indésirables graves (EIG) se sont produits chez 29 patients (26 %). Les EIG sont rares et se sont produits chez moins de 3 % des patients. Les EIG les plus courants sont les abcès hépatiques, l'ascite et l'hypercalcémie (■).

Retraits en raison d'un évènement indésirable et modifications de la dose

Aucun EI apparu au traitement n'a entraîné l'abandon du traitement. Les EI apparus au traitement menant à la modification de la dose sont rares et se sont produits chez 10 patients (9 %), les plus courants étant la lymphopénie et la nausée (■ chacun).

Mortalité

On observe un total de ■ décès (■) causés par des EI dans l'étude NETTER-R. Les causes des décès sont les abcès hépatiques, le syndrome hépatorénal et l'encéphalopathie métabolique, l'encéphalopathie hépatique, l'ascite, et l'infection des voies respiratoires inférieures et l'embolie pulmonaire.

Effets néfastes notables

Les effets néfastes notables sont présentés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS et comprennent la myélotoxicité, la toxicité rénale, la transformation en leucémie ou en SMD, la nausée ou les vomissements, et la fatigue.

Des effets toxiques hématologiques sont déclarés parmi ■. Ils sont principalement de grade 1 ou 2 (■), et 5 patients ont présenté des évènements de grade 3. La nausée et la fatigue sont les 2 EI les plus couramment déclarés dans l'étude NETTER-R, survenant respectivement chez 31 patients (28 %) et 25 patients (23 %). Les effets toxiques rénaux sont rares; on ne rapporte que 6 cas (6 %) et de ceux-ci, 3 patients ont présenté des évènements de grade 1 ou 2 et 3 patients des évènements de grade 3. On ne déclare aucune tumeur maligne hématologique secondaire (leucémie aigüe ou SMD).

Évaluation critique

L'étude NETTER-R est une étude observationnelle, fondée sur un registre, non comparative et rétrospective. Sans groupe de comparaison, l'innocuité et l'efficacité du ¹⁷⁷Lu oxodotréotide

par rapport à celles des traitements actuellement disponibles sont inconnues. De plus, en raison de l'absence de groupe témoin adéquat, l'estimation de l'efficacité à long terme est compromise. Plus particulièrement, aucune inférence causale ne peut être émise à savoir si l'effet du traitement (p. ex. la variation de la SSP ou de la SG) peut être entièrement attribuable au ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide ou s'il pourrait s'expliquer par des changements dans d'autres facteurs, notamment les traitements concomitants ou le cours naturel de la maladie. Dans les études de cohortes observationnelles rétrospectives évaluant l'efficacité d'un médicament d'après des dossiers médicaux existants, l'absence de méthodologie solide pour ajuster ou prendre en compte les biais potentiels est reconnue comme une limite fatale dans divers documents d'orientation sur les études de données probantes du monde réel.

L'équipe de l'ACMTS considère que la méthodologie rétrospective de l'étude NETTER-R aurait permis l'intégration d'un groupe de comparaison apparié de patients ayant reçu des traitements pertinents comme l'évérolimus ou le sunitinib. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen conviennent qu'une étude rétrospective comprenant une analyse appariée intégrant un groupe de comparaison aurait amélioré la robustesse des données probantes aux fins de cette demande de remboursement pour le traitement des TNE pancréatiques. On reconnaît également que la disponibilité de telles données est nécessaire pour effectuer une analyse appariée.

On observe une grande quantité de données censurées dans toutes les analyses de l'efficacité. Par exemple, dans l'estimation de la SSP, environ le tiers des patients sont censurés à la date de leur dernière évaluation d'une tumeur évaluable s'ils n'ont pas présenté de progression de la maladie ou s'ils ne sont pas décédés à la date de la collecte des données dans le contexte des analyses du délai avant un événement. De même, dans l'évaluation de la SG, la moitié des patients sont censurés à la date de leur dernier contact s'ils sont toujours en vie ou si leur état est inconnu. La grande quantité de censure (p. ex. non informative) pour la plupart des résultats en matière d'efficacité (c.-à-d. la SG, la SSP, la DR et le DAP) aurait entraîné des estimations faussées de la variation absolue au fil du temps de ces résultats, comme l'illustrent les courbes de Kaplan-Meier, et aurait amplifié l'incertitude quant à l'effet réel du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide sur la SG et la progression des patients atteints de TNE pancréatiques.

La période de suivi médiane dans l'étude NETTER-R est de 24,5 mois. Les cliniciens experts indiquent que, bien que l'étude ne comprenne aucun groupe témoin, les résultats en matière d'efficacité pour la SSP et la SG montrent un bénéfice pour les patients traités par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. Cependant, des données à plus long terme auraient pu être utiles à l'étude en fournissant des données probantes sur l'effet du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide sur une plus longue période.

L'étude NETTER-R est menée en Europe auprès de patients du Royaume-Uni, de la France et de l'Espagne. Selon les cliniciens experts, les critères d'admissibilité et les caractéristiques de départ sont généralement représentatifs des patients canadiens qui pourraient être traités dans la pratique clinique, bien que les pays européens aient davantage d'expérience dans l'administration des traitements par peptides radiomarqués que le Canada. Bien qu'un patient ait reçu le dactolisib en intention antérieure dans l'étude NETTER-R, ce traitement n'est pas approuvé par Santé Canada et n'est pas utilisé chez les patients vivant au Canada; cependant, les répercussions de cette situation devraient être limitées puisqu'un seul patient a reçu ce traitement. On note également que les critères d'admissibilité de l'étude NETTER-R précisent que les patients atteints de TNE pancréatiques inopérables ou métastatique sont admis à l'étude. Les cliniciens experts confirment qu'il est peu probable que l'inclusion

de ces patients influe sur les résultats de l'étude; les TNE pancréatiques sont un groupe hétérogène de tumeurs qui provoquent une maladie virulente et les résultats du traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide, d'après l'étude NETTER-R, s'appliqueraient probablement à ces patients également.

Concernant les traitements antérieurs reçus par les patients, on note que 70 % des patients ont reçu des ASS; ainsi, 30 % des patients n'en ont jamais reçu. Dans sa demande de financement, le promoteur précise que la maladie des patients doit avoir progressé après la prise d'un ASS, à moins de contreindications ou d'intolérance. De plus, l'étude NETTER-R ne précise pas que les patients doivent déjà avoir reçu un traitement par des ASS; bien que cela ne concorde pas parfaitement avec la demande de financement, les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen confirment que les résultats de l'étude NETTER-R sont tout de même généralisables à la plupart des patients dans la pratique clinique canadienne.

L'étude NETTER-R ne comprend pas de groupe de comparaison. Selon les cliniciens experts, il n'aurait peut-être pas été possible d'effectuer un essai randomisé puisqu'il est peu probable que des patients acceptent de se retrouver dans un groupe de traitement qui ne reçoit pas le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. De plus, l'approbation du traitement par peptides radiomarqués en Europe et aux États-Unis est fondée sur les données de l'essai NETTER-1, qui ont été extrapolées aux patients atteints de TNE pancréatiques.

Comparaisons indirectes

Description des études

CTI du promoteur

La comparaison de traitements indirecte (CTI) du promoteur concerne le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide et ses comparateurs pertinents. En raison de l'absence de données d'essais cliniques publiées, le promoteur effectue une CIAA comparant le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide à l'évérolimus et au sunitinib. L'étude RADIANT-3, qui compare l'évérolimus au placebo, et l'étude NCT00428597, qui compare le sunitinib au placebo, sont comparées à l'étude NETTER-R dans les CIAA. La comparaison des principaux critères d'admissibilité des essais laisse croire que les caractéristiques sont semblables entre les études. L'âge médian est semblable entre les études (entre 56 et 58 ans), de même que la proportion d'hommes et de femmes. La majorité des patients de ces études ont un indice fonctionnel ECOG de 1 ou 2, bien que la proportion de patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 1 soit plus élevée dans les études RADIANT-3 et NCT00428597 (> 60 %) que dans l'étude NETTER-R (33 %). Une proportion semblable de patients dans les études NETTER-R et NCT00428597 ont un délai entre la progression de la maladie et la répartition aléatoire ou la réception du traitement à l'étude de 3 à 12 mois (26 % et 28 %). On observe certaines différences entre les populations des études incluses. Plus particulièrement, on observe des différences dans les proportions de patients ayant une atteinte à un organe, dans le délai entre la progression de la maladie et la répartition aléatoire ou la réception du traitement à l'étude, et dans les traitements antérieurs reçus. La classification de l'état fonctionnel de la tumeur n'est pas rapportée uniformément entre les essais.

Khan et ses collègues

La CTI de Khan et ses collègues utilise les CIAA pour comparer indirectement la SSP chez les patients atteints de TNE gastro-intestinales ou de TNE pancréatiques et la SG chez les patients atteints de TNE pancréatiques après le traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide, l'évérolimus, le sunitinib ou le traitement symptomatique optimal entre les différentes études.

Khan et ses collègues comparent le ^{177}Lu oxodotrétotide à l'évérolimus et au sunitinib en utilisant les données des études ERASMUS, RADIANT-3 et NCT00428597. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de différences dans les covariables principales entre les études ERASMUS, RADIANT-3 et NCT00428597. L'âge, l'indice fonctionnel ECOG, la chimiothérapie antérieure et la radiothérapie antérieure ont un lien statistiquement significatif avec la SSP et la SG dans l'étude ERASMUS au niveau de 20 % et sont ajustés dans les CIAA.

Efficacité

CTI du promoteur

SSP : La SSP médiane avec le ^{177}Lu oxodotrétotide avant l'ajustement est de [REDACTED]. Après l'ajustement, elle est de [REDACTED], ce qui est supérieur à la SSP médiane avec l'évérolimus, qui est de [REDACTED]. Le rapport des risques instantanés (RRI) pour la SSP entre le ^{177}Lu oxodotrétotide et l'évérolimus [REDACTED].

La SSP médiane avec le ^{177}Lu oxodotrétotide avant l'ajustement est de [REDACTED]. Après l'ajustement, elle demeure la même à [REDACTED], ce qui est supérieur à la SSP médiane avec le sunitinib, qui est de [REDACTED]. Le RRI pour la SSP est également à l'avantage du ^{177}Lu oxodotrétotide par rapport au sunitinib [REDACTED].

SG : La SG médiane avec le ^{177}Lu oxodotrétotide avant l'ajustement est de [REDACTED]. Après l'ajustement, elle est de [REDACTED]. La SG médiane avec l'évérolimus est de [REDACTED]. L'IC à 95 % du RRI pour la SG entre le ^{177}Lu oxodotrétotide et l'évérolimus [REDACTED], bien que l'estimation ponctuelle soit à l'avantage du ^{177}Lu oxodotrétotide par rapport à l'évérolimus [REDACTED].

La SG médiane avec le ^{177}Lu oxodotrétotide avant l'ajustement est de [REDACTED]. Après l'ajustement, elle demeure la même à [REDACTED], ce qui est supérieur à la SG médiane avec le sunitinib, qui est de [REDACTED]. Le RRI pour la SG ne montre pas de différence statistiquement significative à l'avantage du ^{177}Lu oxodotrétotide par rapport au sunitinib [REDACTED].

Khan et ses collègues

SSP : La CIAA laisse croire que la SSP est plus longue chez les patients traités par le ^{177}Lu oxodotrétotide que chez ceux traités par le sunitinib (RRI = 0,36; IC à 95 % de 0,18 à 0,70) et que chez ceux traités par l'évérolimus (RRI = 0,46; IC à 95 % de 0,30 à 0,71). Les résultats des analyses de sensibilité montrent aussi une amélioration avec le ^{177}Lu oxodotrétotide par rapport au sunitinib et à l'évérolimus.

SG : La CIAA laisse croire que la SG est plus longue chez les patients traités par le ^{177}Lu oxodotrétotide que chez ceux traités par le sunitinib (RRI = 0,42; IC à 95 % de 0,25 à 0,72) et que chez ceux traités par l'évérolimus (RRI = 0,53; IC à 95 % de 0,33 à 0,87). Les résultats des analyses de sensibilité montrent aussi une amélioration avec le ^{177}Lu oxodotrétotide par rapport au sunitinib et à l'évérolimus.

Innocuité

Aucune analyse des effets néfastes n'est effectuée dans les CTI.

Évaluation critique

CTI du promoteur

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients dans les trois études sont généralement semblables. Cependant, on observe certaines différences concernant l'atteinte des organes, le délai depuis le diagnostic initial, le délai entre la progression de la maladie et la répartition aléatoire, l'état fonctionnel de la tumeur et les traitements antérieurs. Il peut y avoir des biais de confusion résiduels puisque l'ajustement par appariement est limité à un certain nombre de covariables prédéterminées. Comme il a été mentionné, les CIAA choisies pour les comparaisons du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide avec l'évérolimus ou le sunitinib sont conçues d'après la combinaison de covariables qui entraîne la taille réelle de l'échantillon (TRÉ) la plus grande. Les TRÉ pour les CIAA du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide par rapport à l'évérolimus, et du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide par rapport au sunitinib sont respectivement ■ et ■. La réduction de la TRÉ pour ces CIAA peut indiquer qu'il y a peu de chevauchement entre les données à l'échelle des patients de l'étude NETTER-R et celles des études RADIANT-3 et NCT00428597. Il y a également moins de chevauchement entre les études NETTER-R et RADIANT-3 qu'entre les études NETTER-R et NCT00428597. Le faible chevauchement entre les patients parmi les études pourrait indiquer une hétérogénéité dans les caractéristiques des patients. Cela pourrait laisser croire à la présence de facteurs prédictifs et pronostics inconnus additionnels et introduire des biais dans les comparaisons de l'efficacité entre le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide et l'évérolimus ou le sunitinib.

Les résultats des CIAA donnent à penser que le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide est supérieur à l'évérolimus et au sunitinib pour ce qui est de la SSP, mais pas de la SG. Il convient de noter que la SG médiane n'a pas été atteinte dans les études RADIANT-3 et NCT00428597. Par conséquent, les analyses de l'efficacité des CIAA du promoteur, particulièrement pour la SG, sont difficilement interprétables.

En général, les CIAA sont fondées sur des hypothèses statistiques et une liste limitée de covariables pronostiques et prédictives connues, qui sont difficiles à confirmer. Comme plus de la moitié des patients de l'étude NETTER-R sont exclus, la taille de l'échantillon de la CIAA est fortement réduite, ce qui compromet la généralisabilité et la fiabilité des résultats.

Khan et ses collègues

Certaines différences dans les caractéristiques de départ sont observées dans les études incluses, notamment en ce qui concerne le sexe des patients, l'état fonctionnel de la tumeur et les traitements antérieurs. Ces caractéristiques ne sont pas comprises dans l'appariement entre l'étude ERASMUS et les études NCT00428597 et RADIANT-3. Après l'appariement, ces caractéristiques ne sont pas équilibrées. Ces différences dans les caractéristiques des patients pourraient influencer sur la validité des comparaisons entre le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide et l'évérolimus et le sunitinib.

Les auteurs effectuent un appariement avec les principales covariables entre l'étude ERASMUS et les études de comparaison (NCT00428597 et RADIANT-3). La TRÉ après l'appariement avec le groupe de comparaison du sunitinib dans l'étude NCT00428597 est de 77 % de l'échantillon initial. Cependant, la TRÉ est beaucoup plus petite après l'appariement avec le groupe de l'évérolimus dans l'étude RADIANT-3, soit de 35 %. Les caractéristiques des patients qui n'ont pas été ajustées ne sont pas équilibrées, comme le montrent les différences dans le sexe des patients, les chirurgies antérieures et l'état fonctionnel de la tumeur. Par conséquent, toute covariable inconnue risque de ne pas être équilibrée entre les études. Il y

a probablement peu de chevauchement de patients entre l'étude ERASMUS et les études de comparaison, bien qu'il y en ait plus avec l'étude RADIANT-3.

Comme il a été mentionné précédemment, la SG n'a pas été atteinte dans les études RADIANT-3 et NCT00428597. Par conséquent, les analyses de l'efficacité pour la SG fondées sur des données incomplètes pourraient s'avérer hautement incertaines.

Autres données probantes pertinentes

Trois études observationnelles non comparatives distinctes par Fröss-Baron et ses collègues, Marinova et ses collègues, et Zandee et ses collègues sont résumées ci-dessous afin de fournir des données additionnelles sur l'efficacité et l'innocuité du ¹⁷⁷Lu oxodotréotide chez les patients atteints de TNE pancréatiques.

Description des études

Étude de Fröss-Baron et ses collègues

Une étude rétrospective est menée par Fröss-Baron et ses collègues pour déterminer l'efficacité (SSP et SG) et l'innocuité du ¹⁷⁷Lu oxodotréotide chez 102 patients adultes atteints de TNE pancréatiques métastatiques ou localement avancées ayant déjà reçu une chimiothérapie. Les patients traités par le ¹⁷⁷Lu oxodotréotide entre 2005 et 2014 sont recensés au moyen des registres hospitaliers de la Suède, et des rapports médicaux et radiologiques sont examinés de façon rétrospective. Les patients reçoivent 7,4 GBq de ¹⁷⁷Lu oxodotréotide par cycle, avec un intervalle prévu entre les cycles de 6 à 8 semaines.

Étude de Marinova et ses collègues

Une étude rétrospective est menée par Marinova et ses collègues afin de déterminer la variation de la QVLS et du fardeau des symptômes chez 68 patients adultes atteints de TNE pancréatiques à la suite du traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotréotide. Les patients traités par le ¹⁷⁷Lu oxodotréotide entre 2007 et 2015 dans un hôpital de l'Allemagne sont recensés, et les données sont analysées de façon rétrospective. Brièvement, pour être inclus dans l'étude, les patients doivent avoir des TNE pancréatiques inopérables et métastatiques confirmées par un examen histopathologique, avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2, avoir reçu le nombre prévu de cycles de traitement, être allés au rendez-vous de suivi 3 mois après le dernier cycle, et avoir répondu au questionnaire sur la qualité de vie Core 30 (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) avant le premier cycle et au moins une fois après le dernier cycle de traitement. Les patients reçoivent une activité moyenne de 7,6 GBq (ÉT = non déclaré [ND]) de ¹⁷⁷Lu oxodotréotide par cycle. La variation de la QVLS et de la gravité des symptômes est évaluée au moyen du QLQ-C30 de l'EORTC. Un score plus élevé à l'état de santé global et aux échelles fonctionnelles indique un meilleur fonctionnement, et un score plus élevé aux échelles des symptômes et aux éléments uniques indique une symptomatologie importante. Les patients répondent au QLQ-C30 de l'EORTC au début de l'étude et tous les 3 mois après chaque cycle de traitement, pour un maximum de 12 mois.

Étude de Zandee et ses collègues

Une étude rétrospective est menée par Zandee et ses collègues afin de déterminer l'efficacité et l'innocuité du ¹⁷⁷Lu oxodotréotide chez 34 patients adultes atteints de TNE pancréatiques fonctionnelles ayant été traités par le ¹⁷⁷Lu oxodotréotide entre 2000 et 2017 dans un centre des Pays-Bas. Parmi ces patients, 14 ont un insulinome, 8 ont un glucagonome, 7 ont un gastrinome et 5 ont un vipome. Les patients reçoivent jusqu'à 4 cycles de 7,4 GBq

de ^{177}Lu oxodotréotide par cycle, avec un intervalle prévu de 6 à 10 semaines et une activité cumulative prévue de 27,8 à 29,6 GBq. Les patients sont admis pour une observation clinique ou le traitement d'un syndrome hormonal selon le protocole. L'étude évalue la réponse symptomatique, biochimique et radiologique ainsi que les effets toxiques. Des tests de la fonction hépatique, rénale et hématologique sont effectués après chaque cycle et aux visites de suivi (6 semaines, 3 mois, 6 mois après le dernier cycle, et tous les 6 mois par la suite). Une tomographie par émission de positons ou une IRM est effectuée dans les 3 mois suivant le premier cycle et à chaque visite de suivi. Les patients répondent au QLQ-C30 de l'EORTC lors de chaque visite.

Efficacité

Étude de Fröss-Baron et ses collègues

La période de suivi médiane est de 34 mois (fourchette = 4 à 160), et les données sur la survie des patients de la Suède (46,1 %) sont fondées sur les données du registre sanitaire national jusqu'en 2018. La SSP est calculée au moyen de la méthode de Kaplan-Meier et se fonde sur le délai entre la première date de traitement et la date de la progression de la maladie confirmée par un examen radiologique conformément aux critères RECIST 1.1 ou le décès, toutes causes confondues. La SG est calculée au moyen de la méthode de Kaplan-Meier et se fonde sur le délai entre le premier jour de traitement par le ^{177}Lu oxodotréotide et le jour du décès ou le dernier jour de suivi. La SSP médiane est de 24 mois (IC à 95 % de 17 à 28) et la SG médiane est de 42 mois (IC à 95 % de 29 à 61). Durant le suivi, 63 patients (61,8 %) sont décédés, la progression de la tumeur étant la cause du décès chez 60 patients. La réponse tumorale est évaluée au moyen des critères RECIST 1.1 chez 100 patients. Une réponse complète est observée chez 4 patients (4,0 %), une réponse partielle chez 45 patients (45,0 %), une maladie stable chez 44 patients (44,0 %) et une progression de la maladie chez 7 patients (7,0 %). Une réponse objective, définie comme une réponse complète ou partielle, est obtenue chez 49 % des patients. Le délai médian avant la meilleure réponse est de 14,8 mois (fourchette = 3 à 108). On rapporte une maîtrise de la maladie, qui est définie par une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable, chez 91,0 % des 92 patients ayant une maladie progressive au début de l'étude.

Étude de Marinova et ses collègues

L'analyse primaire utilisant les scores au QLQ-C30 de l'EORTC est fondée sur les données recueillies au début de l'étude et trois mois après le dernier cycle (suivi). Le modèle longitudinal mixte (panel) est utilisé pour évaluer les données et un test de Skillings-Mack non paramétrique est utilisé pour vérifier les données recueillies au moyen d'un panel non équilibrées; une valeur de moins de 0,05 est considérée comme étant statistiquement significative. On rapporte une augmentation du score moyen à l'état de santé global ($P = 0,008$); il est de 58,2 (IC à 95 % de 53,1 à 63,2) au début de l'étude et de 69,3 (IC à 95 % de 61,4 à 77,2) à la visite de suivi. On rapporte une augmentation du score moyen au fonctionnement social ($P = 0,049$); il est de 63,9 (IC à 95 % de 56,7 à 71,2) au début de l'étude et de 70,9 (IC à 95 % de 61,1 à 80,7) à la visite de suivi. On rapporte une diminution du score moyen au symptôme de fatigue ($P = 0,029$); il est de 42,4 (IC à 95 % de 36,3 à 48,4) au début de l'étude et de 32,0 (IC à 95 % de 22,2 à 41,7) à la visite de suivi. On rapporte une diminution du score moyen au symptôme de perte d'appétit ($P = 0,015$); il est de 25,7 (IC à 95 % de 19,5 à 31,9) au début de l'étude et de 11,6 (IC à 95 % de 0,7 à 22,5) à la visite de suivi. La différence dans la variation des scores moyens à partir du début de l'étude aux échelles de symptômes et de fonctionnement restantes n'est pas considérée comme statistiquement significative. De plus, les chercheurs observent une amélioration beaucoup plus importante (l'ampleur du bénéfice n'est pas déclarée) aux scores aux échelles des symptômes de diarrhée et

de dyspnée chez les patients ayant des TNE pancréatiques fonctionnelles que chez ceux ayant des TNE pancréatiques non fonctionnelles. La sous-analyse des résultats au QLQ-C30 de l'EORTC est fondée sur les données recueillies au début de l'étude et trois mois après le premier, le deuxième et le troisième cycle. Les variations par rapport au score initial au QLQ-C30 de l'EORTC dans la sous-analyse concordent généralement avec celles observées dans l'analyse primaire.

Étude de Zandee et ses collègues

La période de suivi médiane est de 39,3 mois (fourchette = ND). La SSP est calculée au moyen de la méthode de Kaplan-Meier et est fondée sur le délai entre le premier cycle du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide et la progression de la maladie objective, le changement d'intention de traitement ou le décès toutes causes confondues. La SSP médiane est de 18,1 mois (intervalle interquartile = 3,3 à 35,7). Un évènement primaire est déclaré chez 31 patients, soit 24 cas de progression de la maladie, 5 passages à un nouveau traitement et 2 décès. La réponse tumorale est évaluée au moyen des critères RECIST 1.1 chez 34 patients. Une réponse complète est observée chez 1 patient (2,9 %), une réponse partielle chez 19 patients (55,9 %), une maladie stable chez 8 patients (23,6 %) et une progression de la maladie chez 6 patients (17,6 %). On rapporte une maîtrise de la maladie, qui est définie par une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable, chez 18 des 23 patients ayant une maladie progressive au début de l'étude.

La QVLS est évaluée chez 22 patients au moyen du QLQ-C30 de l'EORTC en comparant les scores obtenus 3 mois après le dernier cycle (suivi) aux scores initiaux. Pour la comparaison des variables continues, un test t pour échantillons appariés et le test des rangs signés de Wilcoxon sont utilisés pour les variables qui sont distribuées normalement et les variables qui ne sont pas distribuées normalement, respectivement. On rapporte une augmentation du score moyen à l'état de santé global et la qualité de vie (P = 0,002); il est de 61,7 (IC à 95 %, ND) au début de l'étude et de 79,5 (IC à 95 %, ND) à la visite de suivi. On rapporte une augmentation du score moyen aux capacités physiques fonctionnelles (P = 0,008); il est de 79,7 (IC à 95 %, ND) au début de l'étude et de 90,0 (IC à 95 %, ND) à la visite de suivi. On rapporte une augmentation du score moyen aux activités quotidiennes (P = 0,006); il est de 62,7 (IC à 95 %, ND) au début de l'étude et de 90,3 (IC à 95 %, ND) à la visite de suivi. On rapporte une augmentation du score moyen au fonctionnement émotionnel (P = 0,002); il est de 74,1 (IC à 95 %, ND) au début de l'étude et de 84,5 (IC à 95 %, ND) à la visite de suivi. On rapporte une augmentation du score moyen au fonctionnement social (P = 0,047); il est de 77,3 (IC à 95 %, ND) au début de l'étude et de 85,6 (IC à 95 %, ND) à la visite de suivi. On rapporte une diminution du score moyen au symptôme de fatigue (P = 0,02); il est de 27,3 (IC à 95 %, ND) au début de l'étude et de 17,2 (IC à 95 %, ND) à la visite de suivi. La différence dans la variation des scores moyens à partir du début de l'étude aux échelles de symptômes et de fonctionnement restantes n'est pas considérée comme statistiquement significative.

Innocuité

Étude de Fröss-Baron et ses collègues

Les effets toxiques médullaires, hépatiques et rénaux sont définis par les Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. On rapporte des effets toxiques médullaires de grade 3 ou 4 chez 11 patients (10,8 %). Des effets toxiques liés aux granulocytes ou aux leucocytes de grade 3 sont rapportés chez 5 patients (4,9 %), des effets toxiques liés aux plaquettes de grade 3 ou 4 sont rapportés chez 5 patients (4,9 %), et des effets toxiques liés à l'hémoglobine de grade 3 sont rapportés chez 2 patients (1,9 %). Une thrombopénie et une leucémie myéloïde aigüe de grade 4 (léta) sont rapportées chacune

chez 1 patient (1,0 %). Des effets toxiques hépatiques fatals sont rapportés chez 1 patient (1,0 %); la cause du décès est aussi associée à la progression de la tumeur. Aucun cas de néphrotoxicité de grade 3 ou 4 n'est observé. Les causes des arrêts du traitement sont les suivantes : la fin du traitement conformément au protocole orienté par la dosimétrie chez 51 patients (50,0 %), la progression de la maladie chez 17 patients (16,7 %), la toxicité médullaire chez 11 patients (10,8 %), l'achèvement du protocole de 4 cycles habituel chez 9 patients (8,8 %), une réduction de la charge tumorale chez 3 patients (2,9 %), une détérioration chez 2 patients (1,9 %), le décès chez 2 patients (1,9 %), et une combinaison de facteurs non précisés chez 7 patients (6,8 %).

Étude de Marinova et ses collègues

Aucune analyse des effets néfastes n'est effectuée.

Étude de Zandee et ses collègues

La nausée, les vomissements et la douleur sont rapportés respectivement dans 22 (17,6 %), 6 (4,8 %) et 10 (8,0 %) des 125 cycles administrés au total. Les effets toxiques sont définis selon les critères CTCAE 4.03. L'anémie de grade 3 et la thrombopénie de grade 3 sont rapportées chacune chez 1 patient (2,9 %), et la leucopénie de grade 3 est rapportée chez 3 patients (8,8 %). Une crise hormonale, qui désigne une complication aigüe de la sécrétion hormonale suivant le traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide qui requiert des soins médicaux, est rapportée chez 3 patients (8,8 %) et des effets toxiques tardifs associés au syndrome myélodysplasique (SMD) sont rapportés chez 1 patient (2,9 %). Certains patients n'ont pas reçu l'activité cumulative prévue de 29,6 GBq de ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide : 5 patients (14,7 %) ont reçu une activité cumulative réduite, variant de 18,5 à 25,9 GBq, en raison d'une hépatotoxicité; 3 patients (8,8 %) ont reçu 1 seul cycle en raison d'une non-observance, d'un déclin cognitif progressif inexplicable et d'un retrait du patient; 1 patient (2,9 %) a reçu seulement 3 cycles en raison d'une progression clinique; et le dernier cas de patient n'est pas rapporté.

Évaluation critique

En l'absence de groupe recevant un traitement de référence ou un placebo, l'interprétation des résultats en matière d'efficacité et d'innocuité issus des trois études observationnelles non comparatives est limitée. L'interprétation du bénéfice du traitement est d'autant plus limitée par la méthodologie non randomisée et rétrospective des études et la taille relativement petite des échantillons. Cela s'ajoute au nombre relativement important de patients qui sont exclus de l'analyse puisque leur questionnaire est incomplet, comme il est indiqué dans l'étude menée par Marinova et ses collègues. Cependant, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que les patients atteints de TNE en général sont rares, et Zandee et ses collègues indiquent également que les TNE pancréatiques sont rares. Bien que l'administration du traitement par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide puisse être déterminée par l'utilisation des registres hospitaliers, les données proviennent d'un hôpital soit en Suède, en Allemagne ou aux Pays-Bas et sont analysées de façon rétrospective. L'utilisation d'une seule source pour le recrutement des patients peut entraîner un risque de biais de sélection puisque les patients aux soins d'une même équipe médicale peuvent avoir des caractéristiques en commun, comme les antécédents de traitement, la gravité de la maladie et le degré de soins de soutien, ce qui peut fausser l'estimation de l'effet du traitement et limiter la validité externe des résultats. On note d'ailleurs que la place du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide dans la séquence de traitement varie au sein de la cohorte et qu'il est précédé de divers traitements, ce qui pourrait fausser la SG médiane selon les cliniciens experts. Il convient également de noter que Marinova et ses collègues indiquent que la version allemande validée du QLQ-C30 de l'EORTC est utilisée dans l'étude, mais ne précisent pas la différence cliniquement importante utilisée;

Zandee et ses collègues n'ont pas non plus précisé la valeur utilisée. Bien qu'on indique que les patients n'ont pas suivi d'autres traitements après le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide et la période de suivi, on ne sait pas avec certitude si les patients ont reçu des traitements concomitants qui pourraient fausser les déclarations dans le questionnaire sur la QVLS.

Certaines caractéristiques de départ des cohortes des études, particulièrement l'âge moyen, la proportion de patients ayant des métastases au foie et la proportion de patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0, sont semblables à celles de l'étude NETTER-R, qui sont, selon les cliniciens experts, représentatives des patients vus dans la pratique clinique au Canada (veuillez consulter la section sur la revue systématique pour obtenir une description détaillée de la population de patients de l'étude NETTER-R). Comme les études rétrospectives incluent des patients ayant divers antécédents de traitements, le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide se retrouve ainsi à diverses intentions de traitement dans la séquence thérapeutique et est précédé par différents traitements. Seulement 56,9 %, 36,8 % et 64,7 % des patients ont reçu un analogue de la somatostatine avant d'être traités par le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide dans les études menées par Fröss-Baron et ses collègues, Marinova et ses collègues et Zandee et ses collègues, et donc correspondraient à la demande de remboursement visée par cet examen. De plus, le nombre de cycles administrés et l'intervalle entre les cycles varient d'une étude à l'autre, par exemple l'application du protocole orienté par la dosimétrie et l'utilisation de l'intervalle de 3 mois. Finalement, Zandee et ses collègues incluent des patients atteints de TNE pancréatiques fonctionnelles, particulièrement des patients atteints d'un insulinome, d'un glucagonome, d'un gastrinome ou d'un vipome, mais excluent les patients atteints de TNE pancréatiques non fonctionnelles.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Modèle à survie partitionnée Analyse cout/utilité
Population cible	Patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques, bien différenciées, inopérables ou métastatiques, exprimant des récepteurs de la somatostatine, chez l'adulte dont la maladie a progressé après un traitement par un analogue de la somatostatine.
Traitement	Lutécium (¹⁷⁷ Lu) oxodotrétotide
Prix indiqué	¹⁷⁷ Lu oxodotrétotide à 7,4 GBq (200 mCi) : 35 000 \$ l'emballage
Cout du traitement	23 333 \$ par mois
Compareurs	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Évérolimus
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	20 ans

Aspect	Description
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • SSP et SG avec le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide : étude NETTER-R • SSP et SG avec le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide comparativement à l'évérolimus : CIAA fondée sur les études NETTER-R et RADIANT-3 • SSP et SG avec le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide comparativement au sunitinib : CIAA fondée sur les études NETTER-R et NCT00428597
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité comparative du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide et de l'évérolimus ou du sunitinib est hautement incertaine en raison de l'absence de données cliniques directes robustes sur le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide et des limites des CTI soumises. Le promoteur utilise des fonctions de survie paramétriques communes pour les traitements et des RRI constants pour représenter les bénéfices thérapeutiques du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. Il existe une forte incertitude à savoir si les bénéfices thérapeutiques du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide seraient maintenus et constants sur un horizon temporel de 20 ans. • Les bénéfices thérapeutiques à long terme prévus du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide sont hautement incertains. Le promoteur utilise les modèles de survie les plus appropriés pour prédire les données sur la SSP et la SG à long terme avec le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide et ses comparateurs, mais les modèles de survie ne semblent pas appropriés pour les données sur la SSP et la SG lorsqu'on les interpole. • Les coûts totaux et les AVAQ du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide et de ses comparateurs ne sont pas adéquatement estimés. En raison de la sous-estimation de l'utilisation de l'oxodotrétotide à libération prolongée, les experts indiquent que la durée du traitement pour chaque comparateur devrait être plus courte que le délai avant la progression. • Le promoteur suppose différentes valeurs d'utilité au moyen de différentes techniques dans les comparaisons du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide avec l'évérolimus et avec le sunitinib. Les cliniciens experts indiquent que la qualité de vie dépend de la progression de la maladie et ne devrait pas varier en fonction du traitement.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS n'a pas pu pallier de nombreuses limites importantes associées à l'évaluation économique du promoteur, principalement l'absence de données probantes robustes sur l'efficacité comparative du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide. Par conséquent, toutes les réanalyses effectuées par l'ACMTS sont considérées comme exploratoires. • Dans ses réanalyses, l'ACMTS effectue les changements suivants : corriger les calculs des coûts des médicaments, supposer que la même proportion de patients a besoin d'oxodotrétotide à libération prolongée, choisir un seul ensemble de valeurs d'utilité de la santé dans les deux comparateurs, utiliser une durée de traitement médiane pour calculer les coûts du médicament et des EI et les décréments d'AVAQ, et utiliser des approches différentes pour prédire la SG. • Dans les réanalyses de l'ACMTS, le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide est associé à un RCED de : <ul style="list-style-type: none"> • 120 931 \$ l'AVAQ comparativement à l'évérolimus (coûts différentiels : 94 549 \$ et gain d'AVAQ : 0,78). Une réduction du prix d'au moins 41 % est nécessaire pour que le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. • 466 632 \$ l'AVAQ comparativement au sunitinib (coûts différentiels : 91 871 \$ et gain d'AVAQ : 0,20). Une réduction du prix d'au moins 63 % est nécessaire pour que le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. • Le rapport coût/efficacité du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide dépend grandement des hypothèses relatives aux coûts (IRD et durée du traitement), à la diminution de l'effet du traitement et aux valeurs d'utilité de la santé.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CIAA = comparaison indirecte ajustée par appariement; CTI = comparaison de traitements indirecte; IRD = intensité relative de la dose; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RRI= rapport des risques instantanés; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

Impact budgétaire

L'ACMTS a cerné une limite importante dans l'analyse du promoteur. L'utilisation de l'intensité relative de la dose pour estimer les coûts réels du médicament n'est pas adéquate. Dans sa réanalyse, l'ACMTS suppose une intensité de la dose de 100 % pour le ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide et ses comparateurs, ce qui diminue l'impact budgétaire triennal total du remboursement du ¹⁷⁷Lu oxodotrétotide à 7 934 115 \$ (1 420 013 \$ la première année, 2 875 197 \$ la deuxième année et 3 638 906 \$ la troisième année).

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 10 août 2022

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.