

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **DINUTUXIMAB BETA EUSA** (dinutuximab bêta), anticorps monoclonal

**Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la phase d'entretien du neuroblastome de haut risque mais pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge du neuroblastome récidivant ou réfractaire**

#### L'essentiel

- ▶ DINUTUXIMAB BETA EUSA a l'AMM dans le traitement des patients > 12 mois atteints d'un neuroblastome de haut risque, qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et 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.
- ▶ La seule étude comparative disponible dans la phase d'entretien du neuroblastome à haut risque n'a pas démontré l'intérêt d'ajouter une interleukine-2 (IL-2) à l'association dinutuximab bêta et isotrétinoïne.
- ▶ Les données d'efficacité dans le traitement du neuroblastome récidivant ou réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle, sont de faible niveau de preuve.
- ▶ Le profil de tolérance est caractérisé notamment par des douleurs, minorées par l'utilisation d'une perfusion continue, et un syndrome de fuite capillaire.
- ▶ Le recul est insuffisant sur les conséquences éventuelles, notamment neurologiques, à long terme du traitement par dinutuximab bêta au regard de la population cible constituée d'enfants en bas âge.

#### Stratégie thérapeutique

- Le traitement du neuroblastome de haut risque comprend 3 phases :
  - polychimiothérapie d'induction,
  - consolidation par chimiothérapie intensive (busulfan + melphalan) suivie d'injection 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.
- 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 méta-iodobenzylguanidine «MIBG» (ADREVIEW) pour les enfants ayant une maladie MIBG avide (ou MIBG positive) et une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**  
Après une chimiothérapie d'induction avec au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement de consolidation par chimiothérapie haute dose et d'une greffe autologue de cellules souches, le dinutuximab bêta en association à l'isotrétinoïne a une place en phase d'entretien du neuroblastome de haut risque.  
Dans le 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.

## Données cliniques

- Dans le neuroblastome à haut risque, l'intérêt de l'utilisation du dinutuximab en phase d'entretien a été démontré dans une étude publiée en 2010. Depuis, il est préconisé d'associer l'isotrétinoïne à 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 étude dont l'objectif a été 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 a reçu dinutuximab bêta et isotrétinoïne avec ou sans IL-2. Les résultats montrent que 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, une analyse rétrospective de 54 patients traités par dinutuximab bêta en perfusion continue, en association à IL2 et isotrétinoïne, a montré que la réponse tumorale a été de 31% (8,1% de réponse complète, 24,3% de réponse partielle) pour les 37 patients présentant une maladie évaluable (critère secondaire). 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.
- Dans l'ensemble des études comprenant 514 patients traités, les événements indésirables (EI) 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 thrombocytopenie, la douleur aux extrémités et la septicémie. Sept patients sont décédés pour une raison autre que la progression de la maladie. Quatre 4 décès ont été considérés comme pouvant être liés au traitement. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été les infections, la pyrexie, l'hypotension, la thrombocytopenie.
- L'administration de dinutuximab bêta en continu apparait 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.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament en réserve hospitalière
- Médicament de prescription réservée aux spécialistes en cancérologie et oncologie médicale
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par DINUTUXIMAB BETA EUSA est important.
- 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 novembre 2017 (CT-16367) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »