

Recommandation en vue du remboursement

Tarlatamab (Imdeltra)

Indication : Dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après au moins deux traitements d'intention antérieure, dont une chimiothérapie à base de sels de platine.

Promoteur : Amgen Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Quelle est la recommandation concernant le remboursement d'Imdelltra?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Imdelltra dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE) chez le quiconque dont la maladie a progressé pendant ou après au moins deux traitements d'intention antérieure, notamment une chimiothérapie à base de sels de platine, sous réserve de certaines conditions.

Qui est admissible?

Imdelltra ne doit être remboursé que chez les personnes adultes atteintes d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) réfractaire ou en rechute qui ont reçu au moins deux traitements d'intention antérieure (dont une chimiothérapie à base de sels de platine et au moins un autre traitement), et qui sont en assez bonne santé. Imdelltra ne doit pas être remboursé chez les adultes ayant des métastases symptomatiques ou non traitées au cerveau.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Imdelltra doit être administré dans un centre ayant les ressources médicales appropriées pour prendre en charge les événements indésirables potentiellement mortels (p. ex. syndrome de libération des cytokines [SLC] ou syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices [ICANS, de l'anglais *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*]), et son coût doit être réduit.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes provenant d'un essai clinique indiquent que le traitement par Imdelltra entraîne une réduction de la taille des tumeurs d'après l'examen d'imagerie. Il n'est toutefois pas certain qu'Imdelltra puisse prolonger la vie ou retarder la croissance de la tumeur ou sa propagation, car il n'a pas été comparé à d'autres médicaments.
- Imdelltra pourrait combler certains besoins importants pour les patients et des patientes en offrant une option de traitement supplémentaire pouvant prolonger la réponse thérapeutique.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Imdelltra ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.

Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Imdelltra devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 33,2 millions de dollars sur les trois prochaines années; le véritable impact budgétaire est cependant incertain. En outre, l'administration des deux premières doses d'Imdelltra doit avoir lieu en milieu hospitalier et peut nécessiter l'hospitalisation du patient pendant quelques jours s'il présente des effets indésirables (p. ex. SLC et ICANS). Ces coûts supplémentaires ne sont pas pris en compte dans l'analyse d'impact budgétaire.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du poumon à petites cellules?

Le CPPC est un cancer à croissance rapide qui prend naissance dans les poumons et qui représente de 10 à 15 % de tous les cas de cancer du poumon. Parmi les diagnostics de CPPC, environ deux tiers sont des CPPC-SE, un type de tumeur caractérisé par une infiltration importante dans les poumons, des métastases et un mauvais pronostic. La plupart des personnes atteintes de CPPC-SE ont une survie inférieure à un an.

Besoins non comblés en contexte de cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

Bien que la plupart des personnes atteintes de CPPC-SE répondent au traitement de chimiothérapie de première intention, bon nombre d'entre elles connaissent une rechute dans les mois suivants et ne sont pas assez bien pour recevoir un traitement de deuxième intention. Il existe un besoin de nouveaux traitements qui prolongent la survie et améliorent la qualité de vie tout en entraînant le moins possible d'effets secondaires.

Combien coûte Imdelltra?

Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement d'Imdelltra devrait coûter environ 32 445 \$ par patient pour le premier cycle de 28 jours, puis environ 30 900 \$ par cycle par la suite.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement du tarlatamab dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE) chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après au moins deux traitements d'intention antérieure, dont une chimiothérapie à base de sels de platine, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Les données probantes provenant d'un essai clinique ouvert de phase II à un seul groupe (DeLLphi-301; N [volets 1 et 2] = 99), en cours chez des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un CPPC-SE dont la maladie a progressé pendant ou après au moins deux traitements d'intention antérieure (dont une chimiothérapie à base de sels de platine) montrent que le traitement par le tarlatamab peut entraîner un bénéfice d'importance clinique quant au taux de réponse globale (TRG) (41,4 %; intervalle de confiance [IC] à 97,5 % de 30,3 % à 53,2 %). Cependant, comme l'essai ne comporte qu'un seul groupe, l'effet du tarlatamab sur la survie globale (SG) (médiane de 14,3 mois; IC à 95 % de 10,8 mois à non estimable [NE]) et la survie sans progression (SSP) (médiane de 4,3 mois; IC à 95 % de 3,0 à 5,6 mois) est incertain.

Il manque de données probantes comparant directement le tarlatamab à d'autres traitements du CPPC-SE. Par conséquent, les données comparatives disponibles aux fins du présent examen proviennent de plusieurs comparaisons de traitements indirectes (CTI) soumises par le promoteur (analyses de pondération de la probabilité estimée par le score de propension et comparaisons indirectes ajustées par appariement [CIA]), qui évaluent l'efficacité du tarlatamab par rapport à des comparateurs à partir de la troisième intention de traitement. Dans l'ensemble, les CTI présentent plusieurs limites importantes, notamment l'hétérogénéité des populations de patients et du plan des études, ainsi qu'un risque élevé de biais de sélection. Le CEEP ne peut donc pas tirer de conclusions quant à l'efficacité ou à l'innocuité comparative du tarlatamab en troisième intention.

Le CEEP prend note de l'important besoin non comblé de traitements supplémentaires dans cette population de patients, en raison du mauvais pronostic du CPPC-SE et du manque d'options efficaces remboursées en troisième intention et au-delà. Les patients mettent en avant le besoin de nouveaux traitements permettant de retarder la progression de la maladie, de prolonger la survie, de maîtriser les symptômes, d'améliorer ou de maintenir la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et de réduire les effets secondaires. Bien que le Comité reconnaisse le fait que le tarlatamab peut offrir une option de traitement supplémentaire semblant procurer une réponse durable chez des patients déjà lourdement traités, comme dans l'essai DeLLphi-301, il ne peut affirmer qu'une réponse thérapeutique permettrait de retarder sensiblement la progression de la maladie ou de prolonger la survie. Il est également impossible de conclure que le tarlatamab entraîne une amélioration de la QVLS, car les résultats proviennent d'un petit sous-groupe de patients de l'essai DeLLphi-301. En outre, on ignore si le tarlatamab est associé à un profil d'effets secondaires plus favorable que d'autres traitements, car cet aspect n'a pas été évalué dans les CTI soumises.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le tarlatamab et aux prix courants accessibles au public pour le coût de tous les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du tarlatamab est de 559 946 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport à un panier de traitements comparateurs (comprenant le topotécan, un traitement associant un sel de platine et l'étoposide, un traitement composé de cyclophosphamide, de doxorubicine et de vincristine, l'étoposide et l'irinotécan). À cette valeur de RCED et au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, le tarlatamab ne s'avère pas rentable dans le traitement du CPPC-SE chez l'adulte ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et au moins un autre traitement. Une réduction de prix est nécessaire pour que le tarlatamab 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		
1. Le traitement par le tarlatamab n'est remboursé que lorsqu'il est amorcé chez l'adulte (≥ 18 ans) qui répond à tous les critères suivants : 1.1. CPPC réfractaire ou en rechute; 1.2. a reçu au moins deux traitements d'intention antérieure, dont un schéma à base de sels de platine et au moins un autre traitement.	Dans l'essai DeLLphi-301, le traitement par tarlatamab a entraîné un bénéfice clinique chez les patients atteints d'un CPPC réfractaire ou en rechute qui avaient reçu au moins deux traitements d'intention antérieure, dont un schéma à base de sels de platine.	—
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	L'essai DeLLphi-301 porte sur des patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.	Les patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient être traités à la discrétion du médecin traitant.
3. Les patients ne présentent pas de métastases cérébrales non traitées.	L'essai DeLLphi-301 a exclu les patients qui présentaient des métastases cérébrales non traitées ou symptomatiques ou une maladie leptoméningée. Ainsi, le bénéfice potentiel du tarlatamab chez ces patients n'a pas été démontré.	Les patients présentant des métastases stables ou traitées au SNC devraient être admissibles à ce traitement.
Cessation		
4. Le traitement est arrêté si l'une des situations suivantes se présente : 4.1. progression clinique de la maladie; 4.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.	Tout comme dans la pratique clinique, les patients de l'essai DeLLphi-301 abandonnent le traitement s'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.	—
Prescription		
5. Le tarlatamab est administré dans un centre ayant les ressources médicales appropriées pour	Cette condition vise à garantir que le traitement ne soit prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
prendre en charge les événements indésirables potentiellement mortels (p. ex. SLC et ICANS).	indésirables (p. ex. SLC et ICANS) soient maîtrisés de façon optimale et rapide.	
Prix		
6. Le prix est réduit.	Le RCED du tarlatamab est de 559 946 \$ l'AVAQ gagnée par rapport aux traitements comparateurs. Une réduction de 86 % du prix du tarlatamab s'avère donc nécessaire pour atteindre un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport aux traitements comparateurs.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité organisationnelle doit être prise en compte afin de doter les territoires de compétence de l'infrastructure nécessaire pour mettre en œuvre le traitement par le tarlatamab, notamment l'accès à des centres spécialisés pouvant administrer des thérapies à base d'anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T et disposant des ressources nécessaires pour prendre en charge les événements indésirables.	Les thérapies à base d'anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T constituent une nouvelle classe de traitement des tumeurs solides. Elles requièrent une infrastructure appropriée pour l'administration du traitement, la prise en charge des événements indésirables connus (p. ex. l'accès au tocilizumab dans le cas du SLC et la nécessité d'octroyer un financement supplémentaire pour l'administration du traitement en milieu hospitalier) et la surveillance des patients. La disponibilité limitée des centres de traitement spécialisés pourrait restreindre l'accès au tarlatamab.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPPC = cancer du poumon à petites cellules; CPPC-SE = cancer du poumon à petites cellules de stade étendu; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ICANS = syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices, de l'anglais *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SLC = syndrome de libération des cytokines; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Besoins non comblés en contexte de CPPC-SE** : Le CPPC-SE est une maladie grave et invalidante associée à une morbidité et à une mortalité importantes, accompagnée d'un besoin de traitements efficaces en troisième intention. Il est également difficile de mener des essais randomisés de phase III dans ce contexte, compte tenu du nombre limité de patients et de la progression rapide de la maladie. D'après les cliniciens experts, il est peu probable que des données probantes de meilleure qualité soient disponibles en troisième intention et au-delà. Les besoins relevés par les patients, notamment de prolonger la durée de vie, de maintenir ou d'améliorer la QVLS, et d'atténuer les symptômes liés à la maladie et les effets secondaires du traitement, sont pris en compte. Dans l'essai DeLLphi-301 de phase II à un seul groupe, le tarlatamab a entraîné une réduction de la taille de la tumeur (TRG) chez 41,4 % des patients, ce qui est significativement plus élevé que le pourcentage historique de 15 % utilisé pour les calculs statistiques. Il a également prolongé la durée

de réponse (DR) de façon notable (DR médiane non atteinte; DR estimée selon la méthode de Kaplan-Meier de 64,9 % à 6 mois). Les cliniciens experts consultés dans le cadre du présent examen indiquent qu'une SG médiane de 14,3 mois et une SSP médiane de 4,3 mois, telles qu'observées dans l'essai DeLLphi-301, sont considérées comme importantes sur le plan clinique. L'ampleur du bénéfice est cependant inconnue, compte tenu des limites des CTI et de l'impossibilité d'effectuer des comparaisons directes avec d'autres traitements, l'essai ne comportant qu'un seul groupe. Le CEEP ne peut donc conclure que le tarlatamab répond à de nombreux besoins importants pour les patients, comme la possibilité de prolonger la survie, d'améliorer la QVLS ou de réduire les effets secondaires. Cependant, d'après les résultats de l'essai de phase II et les commentaires des cliniciens experts, ce médicament pourrait s'avérer bénéfique chez certains patients, et ce, en dépit des incertitudes.

- **Degré de certitude des données probantes** : Bien que le degré de certitude associée aux résultats de l'essai DeLLphi-301 soit considéré comme « très faible » en raison du plan de l'étude et du risque de biais de sélection, l'effet du tarlatamab se traduit par des taux de réponse pouvant avoir une importance clinique. Bien que le CEEP et les cliniciens experts jugent ces résultats de survie en contexte de traitement de troisième intention encourageants, leur ampleur est difficile à interpréter compte tenu du plan de l'étude, de l'absence de comparateur et de la nature préliminaire des résultats à la date limite de collecte des données. L'absence de démonstration d'une corrélation entre la réponse et la survie dans ce contexte est également discutée.
- **Effets indésirables** : Le CEEP se penche sur le profil d'effets indésirables (EI) du tarlatamab, reconnaissant le besoin de traitements comportant moins d'effets secondaires. Selon les cliniciens experts, les EI associés au tarlatamab sont maîtrisables dans l'ensemble. Cependant, l'absence de comparateur dans l'essai DeLLphi-301 et d'évaluation des EI dans les CTI empêche de tirer des conclusions sur l'innocuité comparative du tarlatamab par rapport à d'autres traitements actifs et, par conséquent, de déterminer si le tarlatamab répondrait à ce besoin. Le Comité s'interroge également sur la proportion de patients qui seraient admissibles au traitement par le tarlatamab en troisième intention et au-delà, compte tenu de leur état de santé général et du profil de toxicité du médicament, et se penche sur la logistique relative à la prise en charge des nouveaux EI en oncologie thoracique, tels que le syndrome de libération des cytokines (SLC) et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS, de l'anglais immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).
- **QVLS** : Les patients et les cliniciens font valoir que le maintien ou l'amélioration de la QVLS est un critère d'évaluation important et constitue le but du traitement chez les personnes atteintes de CPPC-SE. Les résultats de l'essai DeLLphi-301 concernant la QVLS ne sont pas concluants en raison du plan ouvert à un seul groupe et du petit nombre de patients (n = 14) ayant terminé les évaluations au moment déterminé. Étant donné ces limites, il est impossible de déterminer si le tarlatamab répond à ce besoin important. De plus, la QVLS n'a pas été évaluée dans les CTI, et par conséquent, l'effet comparatif du tarlatamab par rapport aux autres traitements actifs en contexte de CPPC-SE reste inconnu.

- **Données probantes indirectes** : Les CTI présentées par le promoteur comprennent une analyse pondérée par le score de propension du traitement par le tarlatamab, comparativement aux autres traitements offerts aux patients atteints d'un CPPC-SE en troisième intention et au-delà. Cette analyse a été réalisée à partir de la base de données Flatiron, et de deux CIA comparant le tarlatamab à des études de cohorte observationnelles et rétrospectives, menées par le promoteur à partir des données agrégées du registre de l'étude britannique *Cancer Analysis System (CAS)*, et de l'étude canadienne *Oncology Outcomes Study (OOS)*. Dans l'ensemble, les résultats des CTI donnent l'avantage au tarlatamab par rapport aux traitements comparateurs. Cependant, le risque de biais de sélection dans les études incluses, l'hétérogénéité des populations de patients et des plans des études ayant conduit à réduire sensiblement la taille de l'échantillon, ainsi que l'absence d'ajustement pour tenir compte des facteurs pronostiques potentiels, empêchent de tirer des conclusions sur l'efficacité comparative du tarlatamab dans le traitement du CPPC-SE.
- **Faisabilité organisationnelle et faisabilité de l'adoption** : Le CEEP aborde la question de la prestation des soins et les considérations d'ordre systémique et économique mises en avant par les régimes d'assurance médicaments. Les fortes répercussions de l'intensification de la posologie et des mises en garde et précautions importantes liées à l'administration du tarlatamab sur les ressources du système de santé sont prises en compte. Cela comprend l'administration du médicament, la prise en charge des EI, en particulier le SLC et l'ICANS, et la surveillance des patients (pendant 24 heures le premier et le huitième jour du cycle 1, en supposant un accès facile au tocilizumab). Toutes ces activités nécessitent une infrastructure qui pourrait ne pas être adaptée ou disponible dans de nombreux centres de traitement de la plupart des provinces et des territoires. Le CEEP et les cliniciens experts consultés soulignent que la mise en œuvre du traitement par le tarlatamab, l'un des premiers anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T offerts dans le traitement des tumeurs solides, pose des défis importants et uniques aux provinces et aux territoires. Par ailleurs, de nombreux oncologues thoraciques n'ont peut-être pas d'expérience de la prise en charge du SLC et de l'ICANS. Ces coûts supplémentaires sont pris en ligne de compte dans le modèle économique du promoteur, mais pas dans l'analyse d'impact budgétaire. Compte tenu de ces répercussions sur les ressources nécessaires à l'administration du tarlatamab, l'impact budgétaire différentiel du remboursement du tarlatamab sur le système de soins de santé canadien sera probablement supérieur à l'estimation établie dans la réanalyse menée par CDA-AMC.
- **Rapport cout/efficacité** : La réduction de prix estimée nécessaire pour que le tarlatamab soit rentable au seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée est très incertaine. Le RCED est fortement influencé par l'efficacité comparative modélisée, mais cet ensemble de paramètres du modèle ne repose sur aucune donnée probante comparative directe. L'incertitude entourant l'efficacité clinique comparative soulève des préoccupations et se répercute sur les estimations du RCED du tarlatamab.
- **Place du médicament dans le traitement** : Le CEEP discute de l'avis de conformité avec conditions (AC-C) émis par Santé Canada pour le tarlatamab dans l'attente des résultats de l'étude DeLLphi-304, un essai randomisé et ouvert de phase III, qui compare le tarlatamab au traitement standard du cancer du poumon à petites cellules en rechute, après une chimiothérapie de

première intention à base de sels de platine. Le Comité mentionne également l'essai DeLLphi-305, un essai comparatif randomisé et ouvert, qui compare le tarlatamab en combinaison avec le durvalumab au durvalumab en monothérapie dans le traitement de première intention du CPPC-SE, après l'administration d'une chimiothérapie composée d'un sel de platine et d'étoposide en combinaison avec du durvalumab. Cependant, il est important de noter que les deux études, qui devraient prendre fin en 2027, sont menées dans une population différente de celle visée par la présente demande de remboursement.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^s Catherine Moltzan (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Jason Hart, Yoo-Joung Ko, Aly-Khan Lalani, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang et Pierre Villeneuve, M^{mes} Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasneym et M. Terry Hawrysh.

Date de la réunion : Le 8 janvier 2025

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Un membre n'a pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créée et financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, notre organisation a le mandat d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique dans le domaine des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux têtes dirigeantes des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible uniquement à titre informatif et éducatif, et ne saurait se substituer à une opinion ou à un avis médical, au discernement ou au jugement clinique dans la prise en charge chez un patient ou une patiente en particulier, ni à tout autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tierces parties figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information concernant ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.