

TEPMETKO^{MC}

Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en août 2022

Marque de commerce : Tepmetko

Dénomination commune : Tepotinib (chlorhydrate de)

Fabricant : Serono

Forme : Comprimé

Teneur : 225 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Tepmetko^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, et présentant des mutations conduisant au saut de l'exon 14 du gène codant pour le récepteur du facteur de la transition mésenchymateuse-épithéliale (*mesenchymal-epithelial transition factor* ou MET) (*METex14*), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur présente des mutations conduisant au saut de *METex14*;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

Il est à noter que le tepotinib n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur du récepteur MET, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

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

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tepotinib est un inhibiteur oral sélectif de la tyrosine kinase du récepteur MET, y compris des variantes résultant de mutations ayant conduit au saut de l'exon 14 du gène *MET*. Le tepotinib semble avoir le potentiel de traverser la barrière hémato-encéphalique et ainsi exercer une action sur les métastases cérébrales (Ninomaru 2021, Takamori 2021, Tanaka 2021). Le tepotinib est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé, non résecable ou métastatique présentant des mutations conduisant au saut de l'exon 14 du gène codant pour le récepteur de la tyrosine kinase de la transition mésenchymateuse-épithéliale (*mesenchymal-epithelial transition factor* ou MET) ». Il a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, notamment dans l'attente de résultats d'études de confirmation qui ont pour but d'attester les avantages cliniques du tepotinib et d'en étayer l'innocuité.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Tepmetko^{MC} par l'INESSS, évaluation commencée après l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Il s'agit d'un produit évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué (à l'exclusion des cancers de la peau autres que le mélanome) et la 1^{re} cause de décès par cancer au Canada. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2021, 8 900 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec (29 600, au Canada) et 6 400 décès ont été enregistrés (21 000, au Canada) (Société canadienne du cancer 2021). Le CPNPC représente environ 85 % des cancers du poumon. Les mutations conduisant au saut de *MET*ex14 sont rares; elles sont présentes chez environ 3 à 4 % des

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

patients atteints d'un CPNPC (Liu 2016, Tong 2016). La présence d'antécédents tabagiques, le sexe féminin ainsi qu'un âge avancé constituent des caractéristiques particulières de la population touchée (Awad 2016, Tong, Vuong 2018). Les mutations conduisant au saut de *METex14* se retrouvent habituellement en l'absence d'autres mutations activatrices et représentent un facteur pronostique défavorable chez les patients atteints d'un CPNPC (Frampton 2015, Tong, Yeung 2015). Le niveau d'expression du ligand du récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-L1) est $\geq 1\%$ pour plus de 60 % d'entre eux (Maizieres 2019, Sabari 2018). Il est à noter que des métastases cérébrales sont observées chez plus du tiers des patients atteints d'un CPNPC qui présente des mutations conduisant au saut de *METex14* (Offin 2020).

Le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique consiste en une thérapie systémique, à visée palliative. Actuellement, en présence de mutations conduisant au saut de *METex14*, c'est l'expression tumorale du PD-L1 qui détermine l'orientation thérapeutique comme s'il y avait absence d'altérations oncogéniques. Le pembrolizumab, avec ou sans chimiothérapie, représente le traitement standard en 1^{re} intention. À la progression de la maladie et selon le traitement administré en 1^{re} intention, les options de traitements subséquents comprennent une immunothérapie (atézolizumab, nivolumab ou pembrolizumab si PD-L1 $\geq 1\%$) ou une chimiothérapie (doublet à base d'un sel de platine, docetaxel, pemetrexed ou vinorelbine) (INESSS 2022).

Besoin de santé

Malgré les avancées qu'a permis l'utilisation de l'immunothérapie en association ou non à la chimiothérapie, le pronostic demeure sombre pour les patients atteints d'un CPNPC qui présentent des mutations conduisant au saut de *METex14*. De plus, ces traitements sont peu efficaces en présence de telles mutations (Maizieres, Sabari) et certains d'entre eux sont parfois associés à une toxicité considérable d'autant plus que les patients sont d'un âge avancé. Aucune thérapie ciblant ces mutations n'est inscrite sur les listes des médicaments actuellement. Des traitements novateurs sont souhaités et ceux-ci devraient prolonger la vie, retarder le recours à la chimiothérapie, présenter un profil de toxicité acceptable, permettre le maintien de la qualité de vie et idéalement, être disponibles sous forme orale. La pénétration des thérapies dans le système nerveux central (SNC) est souhaitable, puisque la présence de métastases cérébrales est relativement fréquente chez les patients atteints.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude VISION (Paik 2020, données non publiées), complétée par une analyse *post hoc* (Patel 2021), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Aucune comparaison indirecte publiée n'étant disponible, l'INESSS a apprécié quelques comparaisons indirectes ajustées par appariement non publiées, soumises par le fabricant.

Étude VISION

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, non comparatif, multicohorte et à devis ouvert. Seules les cohortes A et C de l'étude sont d'intérêt pour l'évaluation puisqu'elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du tepotinib sur des patients atteints d'un CPNPC qui présentent des mutations conduisant au saut de *METex14*. Elle a été réalisée sur 275 patients, soit 152 sujets dans la cohorte A et 123 sujets dans la cohorte C. Pour être admis, les patients devaient présenter une maladie de stade IIIB ou IV confirmée par un examen histologique ou cytologique, au moins une lésion extracrânienne mesurable et un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Les patients ayant reçu plus de 2 traitements antérieurs par

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

un agent anticancéreux à action systémique au stade avancé ou métastatique et ayant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène *ALK* étaient exclus. Les sujets ont reçu le tepotinib par voie orale à la dose de 500 mg par jour. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au tepotinib, son administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective (TRO), évalué par un comité indépendant selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent, entre autres, la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et la durée de la réponse. L'analyse des résultats est de nature descriptive puisqu'aucune hypothèse statistique formelle n'a été vérifiée. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISION (Paik 2020 et données non publiées)

Paramètre d'efficacité	Tepotinib	
	Pourcentage de patients ou durée (intervalle de confiance à 95 %)	
	Cohorte A ^a (n = 99)	Cohortes combinées A et C ^b (n = 275)
Réponse tumorale objective ^c	46,5 % (36,4 à 56,8 %)	49,1 % (43,0 à 55,2 %)
Réponse complète	0 %	0 %
Réponse partielle	46,5 %	49,1 %
Durée médiane de la réponse	11,1 mois ^d (7,2 mois à non atteinte)	13,8 mois ^e (9,9 à 19,4 mois)
Survie médiane sans progression	8,5 mois (6,7 à 11,0 mois)	10,8 mois (8,5 à 12,4 mois)
Survie médiane globale estimée	17,1 mois (12,0 à 26,8 mois)	19,7 mois (15,6 à 22,1 mois)

- a Ces résultats proviennent de l'évaluation du comité indépendant sur la population en intention de traiter, sauf pour le paramètre de survie globale, après un suivi médian de 17,4 mois (date limite de collecte des données : 1^{er} janvier 2020).
- b Ces résultats proviennent de l'évaluation du comité indépendant sur la population en intention de traiter, sauf pour le paramètre de survie globale, après un suivi médian de ■ mois pour la cohorte A et de ■ mois pour la cohorte C (date limite de collecte des données : 1^{er} février 2021).
- c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (Eisenhauer 2009).
- d Évaluée sur 46 sujets.
- e Évaluée sur 135 sujets.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique : étude de phase II, sans hypothèse statistique et sans comparateur.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, tels que l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, la réponse tumorale et la SSP ont été évaluées par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais de détection.

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

- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le cadre d'une étude de phase II. La SSP serait un meilleur paramètre d'évaluation comme c'est le cas pour d'autres essais avec des thérapies ciblées en CPNPC. Par ailleurs, l'INESSS considère que le TRO ne peut servir de paramètre de substitution pour extrapoler le bénéfice sur la SSP et la SG, car la corrélation entre ces paramètres n'a pas été établie pour ce type de cancer qui présente des mutations conduisant au saut de *MET*14.
- La durée médiane du suivi est considérée comme adéquate pour évaluer le paramètre d'évaluation principal et l'innocuité à court terme.
- Aucune hypothèse statistique formelle n'a été vérifiée, ce qui est considéré comme une limite majeure. Le seuil de signification clinique de 40 à 50 % pour le TRO a été jugé adéquat. Le seuil de 20 % pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance est également jugé adéquat, car il correspond approximativement au TRO obtenu avec l'immunothérapie chez des patients ayant un CPNPC qui présente des mutations conduisant au saut de *MET*14 (Mazières, Sabari) ou avec la chimiothérapie chez des patients dont le statut mutationnel du gène *MET* est inconnu (Gandhi 2018).
- Le regroupement des données des cohortes A et C n'était pas prévu *a priori*, soit lorsque le devis de l'étude a été élaboré. Le fabricant indique que la cohorte C a été ajoutée et l'analyse regroupée des cohortes A et C réalisée dans le but de satisfaire aux demandes des organismes réglementaires. Puisqu'il y avait peu de différences entre les critères d'inclusion et d'exclusion des cohortes, le regroupement des données est jugé acceptable.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien circonscrits.
- Les caractéristiques de base des patients des différentes cohortes sont suffisamment détaillées. Lorsqu'on combine les cohortes A et C, ceux-ci sont d'un âge médian de 72 ans, 51 % sont des femmes et 50 % des patients n'ont pas d'antécédents de tabagisme. La plupart des sujets avaient un CPNPC de stade IV (■ %) et de type histologique (adénocarcinome) (80 %). Toutefois, 50 % ont reçu le tepotinib en 1^{re} intention de traitement, ce qui est moindre que l'utilisation anticipée au Québec. Dans la cohorte A, seulement 8 sujets ont reçu une association d'immunothérapie et de chimiothérapie comme traitement antérieur. La population de l'étude ressemble à la population à traiter au Québec à ce stade de la maladie, hormis la forte proportion de patients asiatiques (29 %), la faible proportion de fumeurs (44 %) et de patients aux prises avec des métastases cérébrales (12 %) inclus dans l'étude.
- L'absence de comparateur est déplorée. Par conséquent, il est difficile de statuer sur l'efficacité relative du tepotinib. Une étude à répartition aléatoire est souhaitée afin de mieux apprécier l'ampleur de l'efficacité du tepotinib. Des études de phase III ont été réalisées avec d'autres thérapies ciblées en CPNPC dont l'incidence des anomalies géniques est semblable, soit de 2 à 3 %.

Après un suivi médian de 17,4 mois, les résultats suggèrent que le tepotinib entraîne une réponse tumorale objective chez 46,5 % des patients de la cohorte A, alors qu'après un suivi médian de ■ mois pour la cohorte A et de ■ mois pour la cohorte C, le TRO est de 49,1 % pour les cohortes combinées. L'analyse selon différents sous-groupes révèle des résultats similaires indépendamment des caractéristiques de base des patients, ce qui est rassurant. Les médianes de la durée de la réponse, de la SSP et de la SG sont jugées cliniquement intéressantes. Toutefois, l'absence de comparateur rend l'appréciation de ces résultats difficile.

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

En ce qui a trait à l'innocuité, les résultats proviennent de l'ensemble des sujets de la cohorte A, après un suivi médian de 11,8 mois. Les effets indésirables de tous grades liés au traitement les plus fréquemment rapportés sont l'œdème périphérique (63 %), la nausée (26 %), la diarrhée (22 %), l'augmentation de la créatinine sérique (18 %) et l'hypoalbuminémie (16 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 27 % des sujets, l'œdème périphérique étant le plus fréquent (7 %). De nombreux ajustements (33 %) ou interruptions (■ %) de doses ont été effectués au cours de l'essai en raison d'effets indésirables. Cependant, le taux d'abandon du fait d'effets indésirables est de 11 %. Le profil d'innocuité du tepotinib s'apparente à celui d'autres inhibiteurs des tyrosines kinases pour lesquels la prise en charge des effets indésirables peut se faire rapidement et efficacement afin d'en réduire la gravité et la fréquence.

Une analyse *post hoc* de l'étude VISION, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité intracrânienne des patients de la cohorte A ayant des métastases cérébrales, a été réalisée (Patel). Seulement 15 sujets avaient des métastases mesurables selon les critères *Response Assessment in Neuro-Oncology – Brain metastase* (RANO-BM) et 12 d'entre eux avaient également reçu de la radiothérapie cérébrale avant le début du traitement par le tepotinib. Un contrôle de maladie intracrânienne a été possible pour 13 patients, principalement sous forme de réponse partielle. Cependant, étant donné la nature exploratoire de ces analyses et le faible nombre de sujets, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude VISION. Celle-ci a été évaluée à l'aide de 3 questionnaires reconnus et validés, le *Quality-of-life Questionnaire-Core 30* (QLQ-C30), le *Quality-of-life-Lung Cancer module 13* (QLQ-LC13) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) et l'*EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L). Ils ont été remplis par plus de ■ % des patients des cohortes combinées A et C jusqu'au cycle 21. Cependant, le nombre de sujets ayant rempli ces questionnaires est relativement bas et se situe autour de ■ à partir du cycle ■. Il en ressort notamment que la qualité de vie des patients s'est maintenue au fil du temps. En ce qui a trait à la toux, symptôme répertorié au questionnaire QLQ-LC13, une réduction cliniquement significative du score a été notée dès la sixième semaine de traitement par rapport aux valeurs initiales. Ainsi, le tepotinib ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison notamment du devis ouvert de l'étude.

Comparaisons indirectes

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du tepotinib sont les traitements à base de pembrolizumab, en association ou non avec la chimiothérapie, qui sont les traitements standards au Québec. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis des comparaisons indirectes ajustées par appariement non publiées. Les paramètres d'évaluation retenus sont la SSP et la SG. Il est à noter que l'innocuité comparative n'a pas été évaluée.

La 1^{re} comparaison indirecte a pour objectif de comparer l'efficacité du tepotinib à celle de la chimiothérapie, de l'immunothérapie et du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC qui présente des mutations conduisant au saut de *MET*ex14. La comparaison avec le crizotinib n'a pas été retenue, car il ne détient pas d'avis de conformité pour cette indication au Canada. Deux analyses se retrouvent dans cette comparaison indirecte. La 1^{re} analyse compare les données obtenues chez les sujets de la cohorte A

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

de l'étude VISION à celles obtenues en contexte de vie réelle issues de 4 bases de données. Toutefois, seuls les patients atteints d'un CPNPC porteurs des mutations conduisant au saut de *MET*14 et présentant certaines caractéristiques comparables à celles des patients de l'étude VISION ont été retenus pour former les cohortes historiques : une cohorte désignée « chimiothérapie » et une cohorte désignée « immunothérapie ». La 2^e analyse compare les données obtenues chez les sujets de la cohorte A de l'étude VISION à celles de 3 études observationnelles rétrospectives. Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées dans ces 2 analyses. En effet, certaines covariables n'ont pas été ajustées. Parmi celles-ci, notons le statut de performance selon l'ECOG, le nombre de traitements antérieurs et l'atteinte au SNC. Puisqu'il s'agit de facteurs confondants ou modificateurs d'effets, cela constitue une limite importante. Tous les traitements reçus par les sujets des cohortes historiques ont été regroupés et certains ne sont pas utilisés au Québec. Les méthodes ainsi que la fréquence d'évaluation de la progression dans les cohortes historiques étaient variables et empreintes d'une grande subjectivité et il n'était pas nécessaire qu'elles soient colligées dans le dossier du patient. Cela diffère de l'étude VISION, dans laquelle la SSP était évaluée par imagerie et caractérisée selon les critères RECIST, à intervalles réguliers. Il est possible que cela affecte les résultats pour l'évaluation de ce paramètre, et les conclusions tirées sont par conséquent moins robustes. Chacune de ces limites pourrait avoir une incidence importante sur les estimations. En raison de ces limites, les 2 analyses de cette comparaison indirecte ne sont pas retenues.

La 2^e comparaison indirecte, soumise à la demande de l'INESSS, a pour objectif de comparer l'efficacité du tepotinib à celle du pembrolizumab en association ou non avec la chimiothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC en 1^{re} intention de traitement. Les données obtenues chez les sujets des cohortes combinées A et C de l'étude VISION ont été comparées à celles obtenues dans les études Keynote-189 (Gadgeel 2020, Rodriguez-Abreu 2021) et Keynote-024 (Reck 2021). Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées également lors de l'analyse de cette comparaison. En effet, certaines covariables n'ont pas été ajustées. Parmi celles-ci, notons l'atteinte au SNC et le statut mutationnel du gène *MET* qui n'était pas connu dans les études sur le pembrolizumab. Puisqu'il s'agit de facteurs confondants ou modificateurs d'effets, cela constitue une limite importante de cette analyse. De surcroît, après pondération, la taille de l'échantillon est grandement réduite avec environ 30 % de la population totale restante des études sur le pembrolizumab. De plus, les données d'efficacité du pembrolizumab ont été ajustées par le fabricant sur la base que le sous-groupe avec un score de proportion tumorale (TPS) supérieur à 50 % était surreprésenté et non représentatif du monde réel. Chacune de ces limites pourrait avoir une incidence importante sur les estimations. En raison de ces limites, cette comparaison indirecte n'est pas retenue.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du tepotinib, l'INESSS a reçu des communications de 2 associations de patients, l'Association pulmonaire du Québec (APQ) et la Fondation santé pulmonaire.

L'APQ a fait appel à l'expertise de cliniciens œuvrant au sein de leur giron et aux patients atteints faisant appel à l'Association. On ne connaît pas le nombre exact de répondants au sondage ni leur provenance. Quant à elle, la Fondation santé pulmonaire a fourni des informations obtenues à partir d'un sondage en ligne rempli par 13 patients atteints d'un cancer du poumon (statut mutationnel inconnu) et un proche aidant, ainsi que 2 entretiens téléphoniques avec des personnes atteintes actuellement d'un cancer du poumon. De façon générale, ces associations expriment l'importance de rendre accessibles les traitements novateurs pour le cancer du poumon dans le but d'offrir aux patients le plus d'options

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

possible. Précisons toutefois que dans le sondage de la Fondation santé pulmonaire, aucun patient n'avait reçu le traitement par le tepotinib.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens qui ont été sondés par l'APQ et de celle des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens mentionnent que les mutations du gène *MET* sont nouvellement identifiées grâce à une analyse récemment disponible dans les laboratoires du Québec qui permet de détecter simultanément plusieurs anomalies géniques cibles dans le cancer broncho-pulmonaire. Ils rappellent que l'immunothérapie a démontré des bénéfices cliniques limités chez les patients présentant un CPNPC s'accompagnant d'altérations du gène *MET*. La chimiothérapie, quant à elle, procure des taux de réponse modestes pour les patients atteints d'un CPNPC avec ou sans altération oncogénique. Actuellement, il n'y a pas de données d'efficacité de l'immunothérapie en association avec la chimiothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC qui présente des mutations conduisant au saut de *MET*ex14. Ainsi, les cliniciens consultés reconnaissent qu'un besoin de santé existe encore puisque celui-ci n'est que partiellement comblé par les options thérapeutiques disponibles. L'arrivée de nouveaux médicaments, qui permettraient notamment de prolonger la vie et dont l'innocuité et l'administration seraient favorables, est toujours souhaitée.

Les cliniciens considèrent que cette nouvelle cible pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique est prometteuse. Ils sont d'avis que le tepotinib pourrait devenir une option de traitement privilégiée chez les patients ayant un CPNPC qui présente des mutations conduisant au saut de *MET*ex14. Les cliniciens consultés reconnaissent qu'une étude de phase III avec un comparateur d'intérêt serait faisable et souhaitable, d'autant plus que les comparaisons indirectes évaluées laissent place à d'importantes incertitudes quant à l'efficacité comparative du tepotinib par rapport aux traitements utilisés actuellement. Néanmoins, bien qu'ils jugent que la qualité de l'étude VISION soit décevante en raison des lacunes méthodologiques, ils considèrent que les résultats d'efficacité obtenus dans l'étude VISION, dont le TRO et la durée de la réponse, sont cliniquement importants. Ils considèrent que le nombre de sujets recrutés est adéquat et bien qu'il soit difficile d'évaluer les répercussions sur la SSP et la SG, un bénéfice clinique est attendu pour les patients. De plus, la perspective d'une activité intracrânienne rend le tepotinib attrayant. Globalement, l'intérêt de ce traitement réside aussi dans le fait qu'il cible spécialement les mutations conduisant au saut de *MET*ex14, qui prédit une probabilité accrue de réponse à un inhibiteur du gène *MET* tel que le tepotinib. Ce dernier représente donc une solution de rechange aux traitements actuels.

Quant à l'innocuité, ils sont d'avis que les effets indésirables peuvent être pris en charge rapidement et efficacement par une interruption temporaire ou une réduction de dose, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Ils jugent que le profil d'innocuité du tepotinib est favorable par rapport à celui de la chimiothérapie et probablement favorable également par rapport à celui de l'immunothérapie, car les effets indésirables de type immun sont rares mais parfois significatifs.

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

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Les mutations conduisant au saut de *METex14* sont présentes dans 3 à 4 % des CPNPC et sont associées à un moins bon pronostic et à une maladie plus agressive.
- Actuellement, les patients ayant un CPNPC, au stade localement avancé ou métastatique, et porteur de telles mutations, sont traités de la même façon que ceux sans altération oncogénique connue. En 1^{re} intention, les principales thérapies utilisées au Québec sont le pembrolizumab en association ou non à la chimiothérapie.
- Il existe un besoin de traitements ciblant spécialement les mutations délétères, présentant un profil d'innocuité favorable, qui retardent la progression de la maladie et qui augmentent la survie par rapport aux traitements utilisés actuellement à ce stade de la maladie, et dont l'administration est commode.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur l'étude VISION, essai de phase II non comparatif. Cette étude montre que 49,1 % des patients des cohortes combinées A et C ont obtenu une réponse tumorale objective. Ces résultats sont cliniquement significatifs selon les cliniciens, mais peu robustes compte tenu des limites de l'étude. De plus, en raison notamment de l'absence de comparateur, l'ampleur de l'effet sur la SSP et la SG est inconnue.
- Une analyse *post hoc* suggère que le tepotinib possède une certaine activité intracrânienne. Ces résultats sont de nature exploratoire et empreints d'incertitude.
- Les comparaisons indirectes soumises par le fabricant n'ont pas été retenues en raison des limites méthodologiques relevées lors de leur analyse.
- Le tepotinib entraîne des effets indésirables, comme de l'œdème périphérique, nécessitant fréquemment des interruptions temporaires ou des ajustements de la dose. Toutefois, le profil d'innocuité est jugé favorable par les cliniciens, et globalement plus facile à tolérer que les traitements actuellement administrés.
- Les résultats de l'analyse de qualité de vie suggèrent que le tepotinib entraîne peu ou pas d'effet délétère. Ces données présentent des limites et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.
- Malgré les différentes limites décelées, les cliniciens sont d'avis que le tepotinib représente un traitement intéressant du CPNPC qui présente des mutations conduisant au saut de *METex14* puisque les résultats de l'étude VISION sont cliniquement importants. Il pourrait devenir une option de traitement privilégiée chez certains patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du tepotinib est reconnue pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) qui présente des mutations conduisant au saut de l'exon 14 du gène codant pour le récepteur MET (*METex14*) au stade localement avancé ou métastatique.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres sont d'avis que le taux de réponse tumorale objective et la durée de la réponse observés dans l'étude VISION sont cliniquement significatifs.

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

- Bien que les membres considèrent que la qualité méthodologique de l'étude VISION présente les limites inhérentes à une étude de phase II, ils sont d'avis que les données des cohortes combinées A et C confirment celles de la cohorte A et que le nombre de patients obtenus en combinant les cohortes A et C est important puisqu'il ressemble au nombre de patients recrutés dans une étude de phase III. Ces éléments augmentent leur confiance envers les résultats obtenus.
- Globalement, le profil d'innocuité est jugé acceptable à ce stade de la maladie compte tenu des bénéfices potentiels.
- L'administration orale du tepotinib constitue un avantage indéniable par rapport aux traitements actuels, dont l'administration intraveineuse nécessite de fréquents déplacements en centre hospitalier, d'autant plus que les patients atteints de ces mutations sont généralement d'un âge avancé.
- Le tepotinib constitue une nouvelle option thérapeutique et la 1^{re} thérapie ciblée pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique qui présente des mutations conduisant au saut de *MET*_{ex14} et ainsi comble partiellement le besoin de santé évoqué.

Motifs de la position minoritaire

- Plusieurs limites méthodologiques sont présentes dans l'étude VISION, ce qui restreint la portée des résultats. Bien que le taux de réponse objective soit un paramètre d'évaluation principal adéquat pour une étude de phase II, les résultats sont jugés insatisfaisants, car l'absence de comparateur rend impossible la quantification de leur ampleur. Il en est de même quant à l'interprétation des données de survie sans progression et de survie globale. Les membres considèrent qu'une étude de phase III, à double insu et dotée d'un plan statistique adéquat, aurait pu être réalisée comme c'est le cas pour d'autres essais en CPNPC avec des thérapies ciblant des mutations avec une incidence similaire.
- Bien que le tepotinib cible des mutations du gène *MET* et qu'une réponse accrue soit attendue, les membres soulignent que cette réponse devrait être démontrée clairement dans une étude de bonne qualité pour la population d'intérêt. Le fait qu'une mutation précise soit ciblée ne devrait pas compenser des données de moindre qualité.
- L'avis de conformité avec conditions octroyé par Santé Canada confirme le manque de données d'efficacité.
- Il n'a pas été possible d'apprécier l'efficacité comparative du tepotinib avec celle des options de traitement privilégiées au Québec, à base de pembrolizumab, car les données présentées sont empreintes d'une trop grande incertitude. La preuve est incomplète et insatisfaisante selon les membres et des données supplémentaires sont nécessaires pour corroborer l'efficacité et l'innocuité comparative du tepotinib dans ce contexte clinique. Cela représente une décision responsable que de demander des preuves plus solides.
- Bien qu'un besoin de santé existe pour les personnes atteintes d'un CPNPC avancé ou métastatique qui présente des mutations conduisant au saut de *MET*_{ex14}, les données analysées ne permettent pas de reconnaître que le tepotinib satisfait ce besoin et procure un réel avantage, en raison de nombreuses incertitudes.

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

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis de Tepmetko^{MC} et de ses comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique qui présente des mutations conduisant au saut de *METex14* se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Tepmetko^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par période de 21 jours ^c
Tepotinib, Co. Tepmetko ^{MC}	450 mg une fois par jour	153,96 \$/225 mg	6 466 \$
COMPARATEUR : TOUTE LA POPULATION			
Pembrolizumab, Pd. Perf. I.V. Keytruda ^{MC} + Pemetrexed, Pd. Perf. I.V. Versions génériques + Cisplatine, Sol. Perf. I.V. Versions génériques <u>ou</u> Carboplatine, Sol. Perf. I.V. Versions génériques	<u>Pembrolizumab</u> 2 mg/kg au jour 1, jusqu'à un maximum de 200 mg <u>Pemetrexed</u> 500 mg/m ² au jour 1 de chaque cycle jusqu'à la progression de la maladie <u>Cisplatine</u> 75 mg/m ² au jour 1 de chaque cycle pour un maximum de 4 cycles <u>Carboplatine</u> AUC 5 mg/mL/min (425 mg) au jour 1 de chaque cycle pour un maximum de 4 cycles (cycle de 21 jours)	<u>Pembrolizumab</u> 2 200 \$/fiolle de 50 mg 4 400 \$/fiolle de 100 mg <u>Pemetrexed</u> ■ \$/fiolle de 100 mg ■ \$/fiolle de 500 mg <u>Cisplatine</u> ■ \$/fiolle de 50 mg/50 ml ■ \$/fiolle de 100 mg/100 ml <u>Carboplatine</u> ■ \$/fiolle de 150 mg/15 ml ■ \$/fiolle de 450 mg/45 ml	6 763 à 6 772 \$
COMPARATEUR : POPULATION AYANT UNE TUMEUR SUREXPRIMANT PD-L1 ≥ 50%			
Pembrolizumab Pd. Perf. I.V. Keytruda ^{MC}	2 mg/kg au jour 1, jusqu'à un maximum de 200 mg (cycle de 21 jours)	2 200 \$/fiolle de 50 mg 4 400 \$/fiolle de 100 mg	6 688 \$

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (mai 2022).

c Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou 1,85 m² de surface corporelle et le cas échéant, inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

À titre informatif, des patients atteints du CPNPC localement avancé ou métastatique qui présente des mutations conduisant au saut de *METex14* sont actuellement traités par le crizotinib, remboursé par le

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

biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Son coût d'acquisition par période de 21 jours, à raison d'une dose quotidienne de 500 mg, est de 5 460 \$.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tepotinib comparativement aux immunothérapies en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique qui présente des mutations conduisant au saut de *MET*ex14.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas adéquate. Bien que la structure du modèle représente suffisamment bien l'évolution naturelle de la maladie à ce stade, ses principaux intrants cliniques reposent sur les comparaisons indirectes soumises, lesquelles n'ont pas été retenues en raison des importantes limites méthodologiques relevées. De fait, l'absence de constats quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives entre ces options thérapeutiques rend hasardeuse l'utilisation de l'analyse coût-utilité soumise pour tirer des conclusions sur l'efficacité du tepotinib.

L'INESSS considère cependant qu'il peut être informatif de réaliser une analyse coût-conséquences, laquelle met en parallèle les données cliniques et économiques du tepotinib comparativement au pembrolizumab en monothérapie ou en association à des chimiothérapies.

Au regard du calcul des coûts, le modèle du fabricant a été retenu. Des hypothèses ont dû être émises, notamment au regard des traitements subséquents suivant le tepotinib ainsi qu'à la durée de traitement. Bien qu'une chimiothérapie à base d'un sel de platine serait privilégiée par certains cliniciens suivant le tepotinib, il n'est pas exclu que certains établissements de santé permettent le remboursement du pembrolizumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie dès la 2^e intention de traitement. L'analyse réalisée ne peut que quantifier économiquement cette incertitude. Quant à la durée de traitement, celle-ci est présumée similaire pour les besoins de l'exercice. Cette hypothèse est hautement incertaine. Advenant la supériorité de l'un ou l'autre des traitements, une durée de traitement supérieure devrait être anticipée. Cette durée s'accompagnerait de bienfaits et de coûts supérieurs.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant le tepotinib au pembrolizumab, en association ou non avec une chimiothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente des mutations conduisant à un saut de l'exon 14 du gène codant pour le récepteur MET (INESSS)

	Tepotinib	Pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie
Données cliniques		
Efficacité ^a	En l'absence de données valides, l'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité et l'innocuité comparatives.	
Innocuité		
Autres données		
Voie d'administration	Orale	Perfusion(s) intraveineuse(s)
Fréquence d'administration	1 fois par jour	Jour 1 de chaque cycle de 21 jours
Données économiques		
Coût de traitement total	79 686 à 122 535 \$	84 988 \$
Coûts d'acquisition moyen en médicament ^{b,c}	79 226 \$	81 599 \$
Coûts d'administration	0 \$	1 709 \$
Coûts des traitements subséquents ^d	460 et 43 309 \$	281 \$
Coûts indirects	0 \$	1 399 \$ ^e

a L'efficacité repose sur les paramètres de survie sans progression et de survie globale.

b Ce coût inclut les coûts d'acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

c Ce coût est calculé en présumant une durée moyenne de traitement similaire entre les options thérapeutiques comparées sur la base de l'étude VISION. Il est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou 1,85 m² de surface corporelle.

d Ces coûts tiennent compte des traitements subséquents reçus à la progression de la maladie. Suivant le tepotinib, le premier coût repose sur l'hypothèse selon laquelle certains patients auraient recours à une chimiothérapie à base d'un sel de platine, alors que le second coût repose plutôt sur l'hypothèse selon laquelle certains patients auraient plutôt recours au pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie. Suivant le pembrolizumab, une autre chimiothérapie serait administrée.

e Des pertes de productivité d'environ 4 heures, par cycle, sont présumées afin de recevoir le traitement.

Rappelons que le pembrolizumab, en association ou non avec une chimiothérapie, n'avait pas été jugé efficace lors de son évaluation ([INESSS 2017](#), [INESSS 2019](#)). Des indications ont été ajoutées à ce dernier suivant des ententes d'inscription.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Le traitement avec le tepotinib pourrait permettre de réduire, pour certains patients, les déplacements et le temps passé à la clinique d'oncologie, aspects qui ont des conséquences sur la personne atteinte de la maladie, souvent plus âgée, et son entourage. Cela implique, par conséquent, une réduction de l'utilisation des ressources professionnelles et matérielles des établissements de santé, spécialement en ce qui concerne les soins hospitaliers tertiaires en oncologie. Les ressources actuellement mobilisées pour l'administration des traitements actuels pourraient être réallouées à d'autres prestations de services qui y sont offerts.

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

Test compagnon

Dans le cadre des présents travaux, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation du test compagnon associé au médicament. Les recommandations relatives au test compagnon du tepotinib et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire ([INESSS 2022](#)).

Un test réalisé par séquençage de nouvelle génération (SNG) au moyen d'un panel multigénique destiné aux patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire figure au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Ce test, à visée diagnostique, pronostique et prédictive permet de détecter, notamment, les mutations induisant un épissage de *MET*ex14 à partir d'une biopsie de tissu tumoral.

Comparativement à une approche ciblée gène par gène, l'utilisation du SNG permet de mettre en évidence les anomalies génétiques de plusieurs gènes simultanément, ce qui offre des cibles potentiellement actionnables plus rapidement, et constitue un bénéfice notable, particulièrement pour les patients présentant des mutations rares.

Les centres désignés par le MSSS pour déployer l'analyse sont le Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke – Hôpital Fleurimont, le Centre hospitalier de l'Université de Montréal, l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, le Centre universitaire de santé McGill – site Glen, l'Hôpital général juif, et le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine.

Un temps de réponse de 10 jours entre la réception de l'échantillon et la transmission des résultats est prévu. Toutefois, durant la phase d'implantation de l'analyse, il est anticipé que les délais puissent difficilement être respectés et pourraient atteindre 3 à 4 semaines à certains endroits (ce qui correspond à la réalité qui prévaut en ce moment pour plusieurs patients).

Compte tenu du fait que ce panel comprend l'analyse de certains gènes dont le statut mutationnel est déjà requis pour l'administration d'autres médicaments indiqués pour des patients atteints d'un cancer pulmonaire, aucune variation de la volumétrie du test n'est attendue.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du tepotinib sur les listes des médicaments pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique qui présente des mutations conduisant au saut de *MET*ex14. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (autres valeurs)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles (sur 3 ans)	■, ■ et ■	20, 20 et 21 ^a (11, 11 et 12) (27, 27 et 28)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du tepotinib (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	60, 75 et 90 % (50, 65 et 80 %) (80, 90 et 90 %)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen mensuel par patient		
Tepotinib	■ \$	9 321 \$
Pembrolizumab	■ \$	9 554 \$
Pembrolizumab + chimiothérapie	■ \$	9 668 \$

a Ces estimations sont approximées à partir des statistiques de la facturation de la RAMQ des inhibiteurs *ALK* pour la période s'échelonnant de 2017 à 2021, auxquelles sont appliquées des hypothèses. Elles incluent tous les nouveaux patients admissibles au traitement.

Selon le fabricant, des économies de ■ \$ sont attendues sur le budget du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du médicament, et ce, pour le traitement de ■ patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès afin d'approximer le nombre de patients admissibles au tepotinib et réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. En effet, le nombre de patients admissibles au traitement estimé par le fabricant semble largement surestimé si l'on considère le nombre de patients traités en raison d'un CPNPC avec une prévalence et une incidence similaires comme les translocations du gène *ALK*, par exemple. Or, l'approche employée repose sur le fait que les translocations *ALK* surviennent dans environ 4-7 % des cas du CPNPC et que les mutations conduisant à un saut de *METex14* apparaissent dans environ 3-4 % de ces cancers. Ainsi, les statistiques de facturation de la RAMQ des inhibiteurs *ALK* ont été utilisées. Elles permettent notamment de réduire l'incertitude entourant les données épidémiologiques utilisées dans l'approche du fabricant. De plus, la présente analyse tient uniquement compte de son utilisation en 1^{re} intention en raison de la position manifestée du tepotinib par les cliniciens au sein de leur arsenal thérapeutique. Les autres différences entre les 2 approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ultérieurement.

- Parts de marché et provenance : Le fabricant estime obtenir ■ % des parts de marché sur 3 ans, et ce, principalement en provenance du pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie. Selon les cliniciens consultés, ces parts de marché semblent toutefois sous-estimées. Ainsi, il détiendrait éventuellement la quasi-totalité du marché, pour s'établir à 90 % à partir de la 3^e année. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre de patients traités et l'incidence budgétaire.
- Durée moyenne des traitements : Le fabricant s'est basé sur la documentation scientifique et l'étude VISION pour l'établir. En l'absence de données cliniques comparatives entre ces options,

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

l'INESSS a retenu une durée de traitement similaire entre les traitements, issue de l'étude VISION. Cette hypothèse demeure toutefois incertaine. Advenant la supériorité de l'un ou l'autre des traitements, une durée de traitement supérieure devrait être anticipée. Cette durée s'accompagnerait de coûts plus élevés. Cette modification a notamment pour effet de diminuer l'impact budgétaire net.

- Traitements subséquents au tepotinib : À la progression de leur maladie, l'INESSS estime qu'environ 40 % des patients auraient recours à un traitement de 2^e intention, indépendamment du traitement de 1^{re} intention reçu. Suivant le tepotinib, les patients auraient recours au pemetrexed en monothérapie ou en association avec un sel de platine. Il est toutefois également possible que l'inscription du tepotinib déplace l'utilisation du pembrolizumab en 2^e intention. Une incertitude demeure sur ce paramètre de l'analyse.

Impacts budgétaires de Tepmetko^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente des mutations conduisant à un saut de l'exon 14 du gène codant pour le récepteur MET (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	523 464 \$	843 701 \$	1 096 195 \$	2 463 360 \$
Nombre de personnes	10	20	25	38 ^b
IMPACT NET				
RAMQ ^c	528 174 \$	851 292 \$	1 106 058 \$	2 485 524 \$
Établissements	-545 557 \$	-879 222 \$	-1 412 425 \$	-2 567 204 \$
Total	-17 383 \$	-27 930 \$	-36 367 \$	-81 680 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^d			-39 992 \$
	Scénario supérieur ^e			-128 651 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte que les translocations du gène *ALK* surviennent dans environ 7 % des cas du CPNPC et d'une prise des parts de marché moins rapide s'établissant à 50, 65 et 80 % sur 3 ans.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte que les translocations du gène *ALK* surviennent dans environ 4 % des cas du CPNPC et d'une prise de parts de marché plus rapide s'établissant à 80, 90 et 90 % sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 81 680 \$ pourraient être engendrées sur les budgets du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du tepotinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 38 patients seraient traités au cours de ces années.

Cette analyse comporte un certain nombre d'inconnus, ces derniers constituant une source d'incertitude et qui sont élaborés ci-dessous. Le contexte du remboursement du pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie à la progression de la maladie semble variable d'un établissement de santé à l'autre. Advenant que cette option soit remboursée hâtivement, soit dès la progression de la maladie, des coûts de 375 423 \$ sur 3 ans s'ajouteraient plutôt aux budgets du système de santé. De plus, il convient de préciser que certains patients en cours de traitement pourraient plutôt recourir au tepotinib en 2^e intention de traitement. Ainsi, il est possible que le nombre de patients traités soit sous-estimé pour les premières années. Également, les patients qui ont des translocations du gène *ALK* sont moins âgés que ceux qui ont des mutations conduisant au saut de *MET*ex14. À cet effet, le taux de couverture par la RAMQ

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

est plus important pour les mutations conduisant au saut de *METex14* et il est donc possible que l'utilisation des statistiques de facturation des inhibiteurs *ALK* sous-estime le nombre réel de patients admissibles. Enfin, comme il en a été fait mention précédemment, certains patients se voient déjà rembourser le crizotinib pour cette indication, option comportant un coût moindre que celui du pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Les mutations conduisant au saut de *METex14* sont présentes dans 3 à 4 % des CPNPC et sont associées à un moins bon pronostic et à une maladie plus agressive.
- Il existe un besoin de traitements ciblant spécialement les mutations délétères, présentant un profil d'innocuité favorable, qui retardent la progression de la maladie et qui augmentent la survie par rapport aux traitements utilisés actuellement à ce stade de la maladie, et dont l'administration est commode.
- L'étude VISION montre que 49,1 % des patients des cohortes combinées A et C ont obtenu une réponse tumorale objective. Ces résultats sont cliniquement significatifs selon les cliniciens, mais peu robustes compte tenu des limites de l'étude. De plus, en raison notamment de l'absence de comparateur, l'ampleur de l'effet sur la SSP et la SG est inconnue.
- Les comparaisons indirectes soumises par le fabricant n'ont pas été retenues en raison des limites méthodologiques relevées lors de leur analyse.
- Le tepotinib entraîne des effets indésirables nécessitant fréquemment des interruptions temporaires ou des ajustements de la dose. Toutefois, le profil d'innocuité est jugé favorable par les cliniciens.
- Malgré les différentes limites décelées, les cliniciens sont d'avis que le tepotinib représente un traitement intéressant du CPNPC qui présente des mutations conduisant au saut de *METex14*.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du tepotinib par période de 21 jours est de 6 466 \$. Il est inférieur à celui du pembrolizumab en monothérapie (6 688 \$) ou en association avec une chimiothérapie (6 763 \$ à 6 772 \$). Le crizotinib est également remboursé pour cette indication par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Son coût d'acquisition est de 5 460 \$, ce qui est inférieur à celui du tepotinib.
- Bien que le modèle pharmacoéconomique soumis par le fabricant semble adéquat, en l'absence de données cliniques comparatives valides, aucune conclusion sur l'efficience du tepotinib ne peut être tirée des résultats qui découlent de l'analyse coût-utilité.
- Une analyse coût-conséquences comparant le tepotinib au pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie a été réalisée par l'INESSS. Les constats sont les suivants :
 - Les données provenant des comparaisons indirectes ne permettent pas de démontrer un gain en faveur de l'un ou l'autre des traitements quant à la survie sans progression, à la survie globale ou un avantage quant au fardeau des effets indésirables.

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

- La prise quotidienne orale comparativement à une perfusion intraveineuse serait associée à une facilité d’administration, à une réduction de l’usage des ressources des cliniques externes en oncologie ainsi qu’à une réduction des coûts indirects associés à la perte de productivité des patients ou de leurs proches aidants.
- Le coût de traitement total du tepotinib varie de 79 686 \$ à 122 535 \$. Son coût est principalement influencé par le traitement qui sera utilisé à la suite de la progression de la maladie sous tepotinib. Ainsi, sous réserve de certaines hypothèses, il pourrait autant être moins élevé que plus élevé que celui du pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie (84 988 \$).

Conséquences de l’inscription du médicament sur la santé de la population et sur le système de santé

- Le traitement par le tepotinib pourrait permettre de réduire, pour certains patients, les déplacements et le temps passé à la clinique d’oncologie. Cela implique, par conséquent, une réduction de l’utilisation des ressources professionnelles et matérielles des établissements de santé, spécialement en ce qui concerne les soins hospitaliers tertiaires en oncologie.
- Le test compagnon, qui permet la détection des mutations du gène *MET*, est inscrit au Répertoire et l’implantation de l’analyse est en cours dans les centres désignés. Aucune augmentation du volume n’est attendue.
- Des économies de 81 680 \$ pourraient être générées au sein des budgets du système de santé au cours des 3 premières années suivant l’inscription du tepotinib. Advenant le remboursement hâtif du pembrolizumab à la progression de la maladie, des coûts de 375 423 \$ sur 3 ans s’ajouteraient plutôt aux budgets du système de santé. Ces estimations reposent sur l’hypothèse selon laquelle 38 patients seraient traités au cours de ces années.
- Cette analyse comporte un certain nombre d’inconnus qui suggèrent une incidence budgétaire vraisemblablement plus importante, se traduisant ainsi par des coûts supplémentaires au lieu d’économies.

Délibération sur l’ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI ayant exercé leur droit de vote sont unanimement d’avis d’inscrire le tepotinib sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) qui présente des mutations conduisant au saut de l’exon 14 du gène *MET* (*MET*ex14) au stade localement avancé ou métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- Bien que les membres considèrent que la qualité méthodologique de l’étude VISION présente les limites d’une étude de phase II, ils sont d’avis que le taux de réponse tumorale objective et la durée de la réponse sont cliniquement significatifs.
- Le profil d’innocuité est jugé acceptable.
- L’administration orale du tepotinib constitue un avantage par rapport aux traitements actuels, dont l’administration intraveineuse nécessite de fréquents déplacements en centre hospitalier.

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

- Les membres considèrent donc que le tepotinib constituerait une option de traitement supplémentaire qui pourrait combler partiellement le besoin de santé évoqué.
- L'incertitude autour des données cliniques ne permet pas de statuer sur l'efficacité du tepotinib comparativement au pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie.
- Bien que des économies puissent être anticipées, les membres sont sensibles au fait que des coûts pourraient être générés advenant le remboursement hâtif du pembrolizumab à la suite d'une progression de la maladie sous tepotinib.
- Les membres estiment qu'une condition d'atténuation est requise pour tenir compte du fait que le pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie n'avait pas été jugé efficace lors de son évaluation et qu'il a fait l'objet d'une entente d'inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du tepotinib constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et coll.** MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol* 2016;34(7):721-30.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2021. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf>
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **EMD Serono.** Monographie de produit Tepmetko^{MC}. Mississauga; mai 2021.
- **Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et coll.** Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 2015;5(8):850-9.
- **Gandhi L, Rodríguez Abreu D, Gadgeel S, et coll.** Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-92.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).** Algorithmes : Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Camille Lehuédé, Valérie Hindié et Jim Boulanger. Qc : INESSS et GEOQ; 2022.
- **Liu X, Jia Y, Stoopler MB, et coll.** Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. *J Clin Oncol* 2016;34(8):794-802.
- **Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et coll.** Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: Results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019;30(8):1321-28.
- **Ninomaru T, Okada H, Fujishima M, et coll.** Lazarus response to tepotinib for leptomeningeal metastases in a patient with MET Exon 14 skipping mutation-positive lung adenocarcinoma: Case report. *JTO Clin Res Rep* 2021;2(3):1-3.
- **Offin M, Luo J, Guo R, et coll.** CNS Metastases in Patients With MET Exon 14-Altered Lung Cancers and Outcomes With Crizotinib. *JCO Precis Oncol* 2020;4.
- **Paik PK, Felip E, Veillon R, et coll.** Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med* 2020;383(10):931-43.
- **Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et coll.** PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol* 2018; 29(10):2085-91.

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

- **Takamori S, Matsubara T, Fujishita T, et coll.** Dramatic intracranial response to tepotinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring MET exon 14 skipping mutation. *Thorac Cancer* 2021;12:978-80.
- **Tanaka H, Taima K, Makiguchi T, et coll.** Activity and bioavailability of tepotinib for leptomeningeal metastasis of NSCLC with MET exon 14 skipping mutation. *Cancer Commun (Lond)* 2021;41:83-7.
- **Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, et coll.** MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):3048-56.
- **Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, et coll.** Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2018;123:76-82.
- **Yeung SF, Tong JHM, Law PPW, et coll.** Profiling of Oncogenic Driver Events in Lung Adenocarcinoma Revealed MET Mutation as Independent Prognostic Factor. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1292-1300.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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