

## TEST COMPAGNON DE TEPMETKO<sup>MC</sup>

### *Cancer du poumon non à petites cellules*

#### Avis transmis au ministre en août 2022

Ce document d'évaluation des tests compagnons constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament consultable ici : [[INESSS 2021](#)]

#### RECOMMANDATION – TEST COMPAGNON

Advenant l'inscription de Tepmetko<sup>MC</sup> 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 de la tyrosine kinase de la transition mésenchymateuse-épithéliale (*mesenchymal-epithelial transition factor* ou MET), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès à la recherche des mutations du gène *MET* pour les patients atteints d'un CPNPC, notamment par l'analyse (code 65220) réalisée par séquençage de nouvelle génération (SNG).

#### Indications proposées par l'INESSS pour le remboursement du médicament

L'INESSS recommande l'inscription de Tepmetko<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC respectant les conditions énoncées dans l'extrait d'avis du médicament.

## Évaluation

*Le présent document s'appuie sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés, ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS. La méthodologie se trouve à l'annexe A.*

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tepotinib (Tepmetko<sup>MC</sup>) est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le récepteur MET. L'administration du médicament requiert la mise en évidence d'une mutation somatique menant au saut de l'exon 14 du gène *MET* (*MET*<sub>ex14</sub>).

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).

## VOLET CLINIQUE DU TEST

### Contexte d'évaluation

Des mutations induisant le saut de *METex14* ont été observées chez 3 à 4 % des cas de CPNPC et sont associées à un pronostic sombre [Liu *et al.*, 2016; Tong *et al.*, 2016]. Le saut de *METex14* engendre une dérégulation de la signalisation dépendante de l'oncogène *MET*, favorisant ainsi la prolifération, la survie, la migration et l'invasion des cellules cancéreuses ainsi que l'angiogenèse tumorale. Le tepotinib bloque l'activité tyrosine kinase aberrante du récepteur MET ainsi que des voies de signalisation en aval qui en dépendent [Paik *et al.*, 2020].

### Besoin en matière d'analyse

La confirmation de la présence d'une mutation somatique causant le saut de *METex14* est requise pour cibler les patients admissibles à recevoir le Tepmetko<sup>MC</sup>. La dérégulation du récepteur MET engendrée par l'absence de transcription de *METex14* peut être causée par des mutations ponctuelles (insertions ou délétions) ou par des délétions d'exons entiers [Paik *et al.*, 2020]. Ces mutations peuvent être détectées par des techniques de diagnostic moléculaire.

### État actuel du service de laboratoire

#### Disponibilité de l'analyse

Une analyse permettant la détection des mutations du gène *MET* figure depuis peu au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire :

#### Code 65220 – Panel multigénique à visée diagnostique, pronostique ou prédictive relatif au cancer broncho-pulmonaire (SNG), VP<sup>1</sup> 578

Cette procédure a pour objectif d'établir, de préciser ou de confirmer un diagnostic, d'évaluer le pronostic et d'orienter la prise en charge des patients atteints d'un cancer du poumon. Il est prévu que l'analyse soit accessible dans 5 grappes où 7 laboratoires de diagnostic moléculaire de hiérarchie suprarégionale<sup>2</sup> sont en activité.

Grappe	Établissement/laboratoire
Capitale-Nationale	CHU de Québec – Université Laval
Estrie	CHUS – Hôpital Fleurimont
Montréal – CHUM	CHUM Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Montréal – CUSM	CUSM – site Glen Hôpital général juif
Montréal – CHU Sainte-Justine	CHU Sainte-Justine

Cette procédure, ayant récemment fait l'objet d'un état des connaissances par l'INESSS, est toujours en cours d'implantation [2022]. Par conséquent, l'analyse du statut mutationnel de *MET* par le biais de l'utilisation d'un panel multigénique pourrait momentanément ne pas être accessible pour tous.

<sup>1</sup> La valeur pondérée est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

<sup>2</sup> Le profil suprarégional se caractérise par des services de biologie médicale composés d'un grand nombre d'analyses ultrasécialisées. Le laboratoire de profil suprarégional se situe dans un établissement possédant une mission hospitalière universitaire ou ayant une mission suprarégionale particulière.

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).

### Méthode actuellement utilisée

Bien que d'autres types de panels puissent être utilisés dans certains établissements, la trousse commerciale Ampliseq Focus Panel<sup>MC</sup> qui cible 52 gènes<sup>3</sup> associés aux tumeurs solides est actuellement déployée. D'après les spécifications du fabricant de la trousse, elle est destinée à un usage de recherche uniquement et n'a reçu aucune homologation de la part de Santé Canada.

### Modalité d'administration du test

Cette trousse permet d'analyser simultanément l'ADN et l'ARN isolés de tissus tumoraux frais, congelés ou fixés au formaldéhyde puis enrobés de paraffine, d'échantillons de sang ainsi que de moelle osseuse. Les acides nucléiques sont utilisés pour la préparation des bibliothèques et le séquençage est réalisé à l'aide de la plateforme MiSeq<sup>MC</sup> d'Illumina (moyen débit). L'analyse permet la détection des variants somatiques dont les variations de nombre de copies, les insertions, les délétions, les variations nucléotidiques simples à partir de l'ADN (41 gènes) et les fusions oncogéniques à partir de l'ARN (23 gènes)<sup>4</sup>.

Parmi les 52 gènes séquencés lors de cette procédure, 11 d'entre eux ont été retenus en raison de leur pertinence clinique pour le CPNPC, dont *MET*<sup>5</sup>. Il est prévu que seule l'information liée à ces 11 cibles soit divulguée dans le rapport remis au médecin traitant [INESSS, 2022].

### Performance clinique

En génétique somatique, la validité clinique d'une analyse multigénique effectuée par SNG est définie par sa capacité à établir de manière précise et fiable la séquence des gènes ou des locus d'intérêt clinique à partir de tissus tumoraux [INESSS, 2015]. Ainsi, la qualité des échantillons biologiques utilisés (intégrité de l'ADN et de l'ARN, pourcentage de cellules tumorales dans l'échantillon, hétérogénéité tumorale) peut entraîner des répercussions sur la performance (sensibilité) de l'analyse [INESSS, 2022; Jennings *et al.*, 2017; Jennings *et al.*, 2009].

Par ailleurs, l'analyse multigénique effectuée par SNG ne permet pas la détection de tous les variants possibles pour les gènes testés. En effet, seules les régions où se trouvent des altérations somatiques récurrentes (aussi appelés *hot spots*) de l'ADN ou de l'ARN sont couvertes par cette analyse. De plus, un résultat négatif ne permet pas d'exclure la présence d'altérations qui se situeraient sous le seuil de détection de l'analyse. De surcroît, cette procédure ne permet pas la distinction définitive entre des variants somatiques et germinaux [Cheema *et al.*, 2021].

### Algorithme d'utilisation de l'analyse

Selon l'algorithme d'investigation proposé par des experts québécois de diagnostic moléculaire [INESSS, 2022] et les recommandations émanant d'un consortium d'experts canadiens [Cheema *et al.*, 2021], l'analyse multigénique par SNG s'insère immédiatement après l'analyse des niveaux d'expression de la

<sup>3</sup> AmpliSeq<sup>TM</sup> for Illumina Focus Panel [site Web]. Disponible à : <https://www.illumina.com/products/by-type/sequencing-kits/library-prep-kits/ampliseq-focus-panel.html> (consulté le 29 juin 2022).

<sup>4</sup> Liste des gènes (41) dont les variant somatiques sont détectés à partir de l'ADN : *AKT1, ALK, AR, BRAF, CCND1, CDK4, CDK6, CTNNA1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, MTOR, MYC, MYCN, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, RET, ROS1* et *SMO*.

Liste des gènes (23) dont les variant somatiques sont détectés à partir de l'ARN : *ABL1, ALK, AKT3, AXL, BRAF, EGFR, ERBB2, ERG, ETV1, ETV4, ETV5, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PPARG, RAF1, RET* et *ROS1*.

<sup>5</sup> Cibles de l'Ampliseq Focus Panel<sup>MC</sup> dont l'information serait rapportée dans le rapport médical : *ALK, EGFR, ROS1, KRAS, MET, RET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, ERBB2* et *BRAF*.

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).

molécule PD-L1 (*programmed cell death ligand-1*) pour les CPNPC de type épidermoïde ou d'emblée pour les CPNPC non épidermoïdes et les tumeurs présentant une résistance acquise à un traitement ciblé.

Selon le consortium d'experts canadiens [Cheema *et al.*, 2021], la biopsie tumorale demeure la référence et doit être privilégiée. Toutefois, la biopsie liquide peut être envisagée si la biopsie tumorale n'est pas réalisable, est de qualité inadéquate pour effectuer des tests moléculaires, lorsque le prélèvement de tissu tumoral est contre-indiqué ou lorsque des décisions de traitement urgentes sont nécessaires et que des délais supplémentaires sont anticipés en lien avec le prélèvement de biopsie tumorale. Un résultat négatif obtenu avec une biopsie liquide ne permet pas de conclure à l'absence de l'altération génique; auquel cas, un test réflexe avec une biopsie tumorale est recommandé. Or, l'utilisation de la biopsie liquide dans ce contexte n'a pas fait l'objet d'un consensus québécois ni d'une évaluation formelle de la pertinence par l'INESSS.

Les experts consultés lors de l'évaluation du médicament sont d'avis qu'il est envisageable d'utiliser une biopsie tumorale antérieurement prélevée et archivée, mais ils n'écartent pas, au besoin, le prélèvement d'une biopsie additionnelle lors de la progression de la maladie ou au moment d'administrer le tepotinib. D'ailleurs, il est anticipé que la majorité des patients soient traités en première intention.

### **Guides de pratique et lignes directrices**

Les récentes recommandations de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*), du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), du CAP (*College of American Pathologists*), de l'IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*), de l'AMP (*Association for Molecular Pathology*) et de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) pour le CPNPC sont en faveur de l'utilisation d'un panel multigénique comprenant le gène *MET* [INESSS, 2022; Ettinger *et al.*, 2022; Mosele *et al.*, 2020; Kalemkerian *et al.*, 2018; Lindeman *et al.*, 2018].

### **ENJEUX**

#### **Enjeu d'uniformité des méthodes d'analyse**

Les méthodologies de SNG et l'exhaustivité des panels oncologiques pourraient varier entre les laboratoires. Néanmoins, les algorithmes d'analyses, les gènes ciblés et les règles pour interpréter et rapporter les variants devraient être uniformes entre les centres désignés pour effectuer la procédure.

#### **Enjeux d'implantation de l'analyse**

Une fois le déploiement de l'analyse terminé, le temps de réponse prévu entre la réception de l'échantillon et la transmission des résultats est de 10 jours. Or, considérant les pratiques et la situation actuelles dans certains établissements et laboratoires, les experts sont d'avis que les délais du temps de réponse engendrés par l'implantation de l'analyse seront difficilement respectés et pourraient atteindre 3 à 4 semaines selon les endroits (ce qui correspond à la réalité qui prévaut en ce moment pour plusieurs patients).

Selon les experts, les délais ainsi encourus entraînent des répercussions notables sur le plan de traitement puisque dans l'attente du résultat, les patients qui doivent être traités rapidement se verront administrer une immuno-chimiothérapie. Ce traitement pourra être cessé à l'obtention d'un résultat positif pour le *METex14*. Toutefois, une telle pratique n'est pas sans conséquence majeure pour les patients dont le pronostic est sombre, en plus de générer des coûts supplémentaires pour le système de santé.

Par ailleurs, bien qu'il soit anticipé que l'utilisation d'un panel multigénique améliore ultimement le flux de travail dans les laboratoires, le besoin d'ajouter des ressources est incontournable, notamment pour la validation analytique et la gestion des données bio-informatiques générées.

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).

## VOLET ÉCONOMIQUE

### Nombre d'analyses actuellement réalisées et impact potentiel de l'inscription

Compte tenu que l'Ampliseq Focus Panel<sup>MC</sup> comprend l'analyse de certains gènes dont le statut mutationnel est déjà requis pour l'administration d'autres médicaments inscrits et indiqués pour des patients atteints d'un cancer pulmonaire, aucune variation de la volumétrie du test n'est attendue.

De surcroît, conformément aux analyses d'impact budgétaire réalisées par l'INESSS dans l'état des connaissances entourant l'implantation de l'Ampliseq Focus Panel<sup>MC</sup>, l'ajout d'une 4<sup>e</sup> cible s'avère suffisamment avantageux sur le plan économique pour favoriser l'approche par panel au lieu de l'approche gène par gène [2022].

L'analyse économique complète fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament, veuillez le consulter pour l'analyse détaillée [[INESSS 2022](#)].

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 RÉFÉRENCES UTILISÉES

Cheema PK, Banerji SO, Blais N, Chu QS, Desmeules P, Juergens RA, et al. Canadian Consensus Recommendations on the Management of MET-Altered NSCLC. *Curr Oncol* 2021;28(6):4552-76.

Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(5):497-530.

INESSS. Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus Panel<sup>MC</sup> (Illumina<sup>MC</sup>) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. État des connaissances rédigé par Simon Bélanger, Richard Bisailon, Catherine Gravel, Léon Nshimyumukiza et Alexandre Paré. Québec, Qc. INESSS 2022. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie\\_medicale/INESSS\\_Focus\\_panel\\_EC.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Focus_panel_EC.pdf)

INESSS. Séquençage génétique des cancers. Validité et utilité cliniques des profils moléculaires obtenus à l'aide des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS). Note informative rédigée par Guylaine Rouleau avec la collaboration de Gino Boily. Québec, Qc. INESSS 2015. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS\\_Sequencage\\_genetique.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Sequencage_genetique.pdf)

Jennings L, Van Deerlin VM, Gulley ML. Recommended principles and practices for validating clinical molecular pathology tests. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(5):743-55.

Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(3):341-65.

Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(9):911-9.

Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(3):321-46.

Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H, Chen J, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. *J Clin Oncol* 2016;34(8):794-802.

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).

Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;31(11):1491-505.

Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020;383(10):931-43.

Tong JH, Yeung SF, Chan AW, Chung LY, Chau SL, Lung RW, et al. 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.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont pu être consultées.*

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).

## **ANNEXE A**

### **MÉTHODOLOGIE**

#### **Source de données**

Le repérage des documents pertinents a été réalisé en consultant les bases de données suivantes : PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews).

D'autres sources d'information, comme les sites de sociétés savantes et d'autorités de santé d'autres pays ou territoires, ont aussi été consultés. Le moteur de recherche Google a également été utilisé.

#### **Contextualisation et consultation des parties prenantes**

Les informations contextuelles ont été recueillies à partir des bases de données médico-administratives du MSSS, des données qualitatives issues de consultations d'informateurs clés œuvrant dans les laboratoires des établissements du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS) et des documents fournis par le fabricant du médicament faisant l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription.

#### **Validation et assurance qualité**

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

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).