

## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Tépotinib (Tepmetko)

**Indication** : Dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé et non résécable ou métastatique chez l'adulte, en présence de mutations conduisant au saut de l'exon 14 du gène codant pour le récepteur MET.

**Promoteur** : EMD Serono Canada, une division d'EMD

**Recommandation finale** : Ne pas rembourser.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Tepmetko?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Tepmetko dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé et non résécable 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 (MET, de l'anglais *mesenchymal-epithelial transition factor*), exon abrégé *METex14*.

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

- Les données probantes cliniques examinées par l'ACMTS ne sont pas assez solides pour montrer que le traitement par Tepmetko procure un bénéfice aux patients atteints de CPNPC localement avancé et non résécable ou métastatique présentant des mutations conduisant au saut de *METex14*. On ignore si le médicament entraînerait de meilleurs résultats pour les patients que les traitements actuellement proposés.
- Les patients soulèvent un besoin de traitements qui retardent ou bloquent la progression de la maladie, prolongent la survie, favorisent l'autonomie, soulagent les symptômes et améliorent la qualité de vie, tout en entraînant le moins possible d'effets secondaires. On ignore si Tepmetko répond à ces besoins.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que le CPNPC présentant des mutations conduisant au saut de *METex14*?

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de décès par cancer au Canada. On estime qu'il y a eu 29 600 diagnostics de cancer du poumon et 21 000 décès attribuables à cette maladie en 2021. Le CPNPC représente environ 85 % des cas de cancer du poumon au pays. Il peut être causé par des changements génétiques, comme les mutations conduisant au saut de *METex14*, qui expliquent environ 3 % des cas de CPNPC.

#### Besoins non comblés en contexte de CPNPC présentant des mutations conduisant au saut de *METex14*

Les patients ne répondent pas tous aux traitements actuellement offerts contre le CPNPC, et la plupart connaîtront une progression de la maladie. Par conséquent, il est besoin de nouvelles options de traitements ciblés à prise orale pour cette population.

#### Combien coûte Tepmetko?

Le traitement par Tepmetko devrait coûter environ 9 340 \$ par patient par cycle d'un mois.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le tépotinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé et non résécable ou métastatique chez l'adulte en présence de mutations conduisant au saut de l'exon 14 du gène codant pour le récepteur de la tyrosine kinase de la transition mésenchymateuse-épithéliale (MET, de l'anglais *mesenchymal-epithelial transition factor*), exon abrégé *METex14*.

## Justification

Un essai de phase II mené en mode ouvert (VISION; N = 151 dans la cohorte pivot A) se penche sur l'efficacité et l'innocuité du tépotinib chez des adultes atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique présentant des mutations conduisant au saut de *METex14*; cependant, comme il s'agit d'un essai descriptif à un seul groupe et qu'aucune analyse statistique robuste n'est effectuée, on ignore si le traitement par le tépotinib entraîne un bénéfice clinique par rapport aux comparateurs pertinents. De plus, il y a une incertitude sur les données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) issues de l'essai VISION en raison de la taille décroissante de l'échantillon au fil des cycles de traitement, du devis ouvert de l'étude et de l'absence d'un groupe de comparaison. Par conséquent, on ne connaît toujours pas l'effet du tépotinib sur la QVLS comparativement aux traitements offerts. Les données probantes indirectes présentées par le promoteur comparant la cohorte A de l'essai VISION à des patients recevant d'autres traitements sont limitées par d'importants problèmes méthodologiques et sources de biais en raison desquels le CEEP ne peut conclure que le traitement par le tépotinib entraîne un bénéfice clinique par rapport à l'immunothérapie, à la chimiothérapie ou à la chimio-immunothérapie sur le plan de la survie sans progression (SSP) ou de la survie globale (SG). De plus, la comparaison de traitements indirecte (CTI) ne fournit aucune donnée probante comparative sur la QVLS ou sur les effets néfastes. Étant donné l'ensemble des données probantes disponibles, le CEEP conclut qu'il existe une forte incertitude entourant l'importance clinique du bénéfice du traitement par le tépotinib chez les patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique présentant des mutations conduisant au saut de *METex14* comparativement aux traitements usuels contre le CPNPC.

Les patients ont besoin de traitements qui stoppent ou freinent la progression de la maladie, prolongent la survie, favorisent l'autonomie, atténuent les symptômes, améliorent la qualité de vie et s'accompagnent d'effets secondaires minimes. Il n'y a pas suffisamment de données probantes démontrant que le tépotinib répond à ces besoins, comme aucune conclusion ne peut être tirée quant aux effets du tépotinib sur ces critères d'évaluation par rapport aux traitements usuels. Cependant, le Comité reconnaît qu'il est besoin de nouvelles options de traitements ciblés à prise orale pour cette population.

## Points de discussion

- Étant donné l'incertitude minant les données probantes cliniques, le Comité examine le tépotinib à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la

section 9,3,1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS](#) (lien en anglais). Le Comité prend acte de la rareté des mutations conduisant au saut de *METex14* et de la gravité de la maladie; cependant, il conclut que les données probantes disponibles n'indiquent pas de façon assez convaincante que le tépotinib réduirait considérablement la morbidité ou la mortalité associées à la maladie.

- Le Comité reconnaît qu'il est besoin d'options de traitements ciblés pour les patients ayant un CPNPC présentant des mutations conduisant au saut de *METex14* et qu'il serait difficile d'effectuer un essai clinique randomisé chez cette population de patients; cependant, les données probantes examinées dans le cadre de la demande initiale et de la reconsidération sont de qualité faible, et des lacunes subsistent. Le promoteur pourrait présenter une nouvelle demande d'examen si de nouvelles données probantes venaient combler les lacunes soulevées par le CEEP.
- Outre les données probantes cliniques, le CEEP s'est penché sur des observations et de la rétroaction provenant de groupes de cliniciens, de groupes de défense des intérêts des patients et de régimes d'assurance médicaments publics. Bien que les opinions d'experts et les besoins des patients aient guidé les délibérations, le Comité conclut que les données probantes disponibles ne démontrent pas que le tépotinib répond aux besoins mis de l'avant par les patients et les cliniciens. Il existe un besoin de nouveaux traitements s'accompagnant d'effets indésirables moins nombreux ou plus faciles à maîtriser que les traitements usuels. Comme on ne dispose pas de données probantes sur l'innocuité relative du tépotinib et des traitements usuels, on ignore si le médicament à l'étude répond à ce besoin. Bien que le mode d'administration (voie orale) du tépotinib puisse entraîner une augmentation de l'autonomie des patients et permette d'éviter l'administration de médicaments par voie intraveineuse, les données probantes ne sont pas suffisantes pour démontrer que ces avantages se traduiraient en bénéfices pour les patients, comme une amélioration de la QVLS.
- À l'heure actuelle, le traitement usuel du CPNPC présentant des mutations entraînant le saut de *METex14* est l'immunothérapie avec ou sans chimiothérapie. Le Comité souligne l'absence d'une comparaison directe entre le tépotinib et les comparateurs pertinents, et les limites importantes des données probantes indirectes. Parmi les limites associées à la CTI présentée par le promoteur, mentionnons le risque élevé de biais dans la sélection des études, la déclaration limitée des méthodes employées, d'importantes différences dans les devis d'étude qui n'ont pas pu être prises en compte dans l'analyse, des différences dans la définition et l'évaluation des critères d'évaluation, l'évaluation incomplète de l'hétérogénéité et l'absence d'ajustement pour tenir compte de tous les importants facteurs de confusion potentiels dans les analyses. À la lumière de l'importante incertitude minant les résultats de la CTI, le CEEP ne peut tirer de conclusions sur l'efficacité du tépotinib par rapport à la combinaison chimiothérapie-immunothérapie chez les patients ayant un CPNPC avancé présentant des mutations conduisant au saut de *METex14*. De plus, d'importants critères d'évaluation (soit la durée de la réponse [DR], le taux de réponse objective [TRO], la QVLS et les effets néfastes) ne sont pas évalués, et le tépotinib n'est pas comparé à la combinaison chimiothérapie-immunothérapie dans l'analyse des données probantes comparatives indirectes présentées dans le dossier d'examen initial. Il s'agit là d'importantes lacunes dans les données probantes. Les bénéfices éventuels et l'innocuité du tépotinib par rapport aux autres traitements usuels demeurent donc inconnus.
- Le CEEP se penche sur de nouvelles données probantes indirectes présentées par le promoteur dans le cadre de la reconsidération. Une nouvelle comparaison indirecte

ajustée avec appariement (CIAA) compare le tépotinib à la combinaison chimiothérapie-immunothérapie à l'aide des données de l'essai KEYNOTE-189 sur les plans de la SG et la SSP. Les intervalles de confiance (IC) à 95 % pour le rapport des risques instantanés (RRI) proportionnel selon le modèle de Cox comprennent la valeur nulle, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour chaque critère d'évaluation. De plus, il y a dans la CIAA des lacunes méthodologiques qui occasionnent de l'incertitude dans les résultats (p. ex. inclusion dans l'essai KEYNOTE-189 de patients atteints de CPNPC sans mutation, hétérogénéité, absence d'ajustement pour les importants facteurs de confusion potentiels). Si l'on se fie à ces données, on ignore si le traitement par le tépotinib entraînerait une amélioration de la survie par rapport à la chimio-immunothérapie.

- Le CEEP discute de la prévalence de la maladie à l'étude. Les mutations conduisant au saut de *MET*ex14 ont une prévalence d'environ 3 % des cas de CPNPC, une proportion qui n'est pas beaucoup plus faible que celle des mutations du gène *ALK*. On détient toutefois des données probantes plus robustes, issues d'essais de phase III, concernant les médicaments ciblés contre cette dernière mutation.

## Contexte

Le cancer du poumon est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer au Canada. Quels que soient le stade au diagnostic et le type histologique, le cancer du poumon est associé à un mauvais pronostic de survie, le taux de survie globale net à 5 ans étant de 19 %. Le cancer du poumon se subdivise en CPNPC et en cancer du poumon à petites cellules, le premier représentant environ 88 % des cas au Canada. Les symptômes de CPNPC avancé ou métastatique sont variables et dépendent souvent de l'emplacement des métastases. Au diagnostic, les signes et symptômes de CPNPC les plus fréquents sont la toux persistante, l'essoufflement, les douleurs thoraciques, la respiration sifflante et l'hémoptysie. Les personnes ayant une maladie avancée et des métastases à distance peuvent aussi présenter les symptômes suivants : douleurs osseuses, céphalées, troubles neurologiques ou psychiatriques, paraplégie, hépatomégalie et fractures pathologiques.

Le gène *MET* peut être un oncogène en contexte de CPNPC. Les mutations occasionnant la perte de l'exon 14 du gène *MET*, appelées ci-après mutations conduisant au saut de *MET*ex14, entraînent un dérèglement et une signalisation inappropriée. Elles sont présentes dans environ 3 % des cas de CPNPC. À l'heure actuelle, au Canada, le traitement des patients atteints de CPNPC avancé (stade IV et stade IIIB ne se prêtant pas à des approches thérapeutiques curatives) présentant des mutations conduisant au saut de *MET*ex14 suit généralement les lignes directrices de traitement du CPNPC sans mutations conductrices. En première intention, on offre une immunothérapie avec ou sans chimiothérapie, et en deuxième intention ou en intention ultérieure, on a recours à la monochimiothérapie, à la monoimmunothérapie ou à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine.

Le tépotinib est autorisé par Santé Canada dans le traitement du CPNPC localement avancé et non résécable ou métastatique chez l'adulte porteur de mutations conduisant au saut de *MET*ex14. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le récepteur *MET*. Il est offert en comprimés et la posologie recommandée dans la monographie est de 450 mg une fois par jour.

## Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un essai clinique de phase II à un seul groupe mené auprès de patients atteints de CPNPC avancé (localement avancé ou métastatique);
- les observations des patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients : la Fondation santé pulmonaire (FSP) et Cancer pulmonaire Canada (CPC);
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du CPNPC;
- les observations de trois groupes de cliniciens, soit un groupe de cliniciens spécialistes des cancers thoraciques du Centre de cancérologie du Nord-Est, le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario (Action cancer Ontario), et le comité consultatif médical de CPC;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Après l'émission de la recommandation provisoire du CEEP au sujet du tépotinib en mars 2022, le promoteur a fourni des données supplémentaires non publiées issues de l'essai pivot VISION, avec une fin de collecte des données en février 2021. De plus, le promoteur a présenté une CIAA sans comparateur commun portant sur le tépotinib et la combinaison chimiothérapie-immunothérapie. Ces données ne figuraient pas dans le dossier initial présenté à l'ACMTS, et le promoteur fait savoir qu'elles n'ont été rendues disponibles qu'après l'émission de la recommandation provisoire. Lacune importante, il n'y a pas de données probantes comparant le tépotinib et la combinaison chimiothérapie-immunothérapie.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations de patients

L'ACMTS a reçu des observations provenant de deux groupes de défense des intérêts des patients, soit la FSP et CPC. La FSP a recueilli des renseignements à l'aide d'un sondage en ligne mené auprès de 13 patients et 1 aidant ainsi que d'entrevues téléphoniques avec deux patients. CPC a recueilli des données par l'entremise d'entrevues téléphoniques et vidéo avec quatre patients et une personne aidante. L'expérience des patients relativement à leur cancer du poumon est variable, de l'absence de symptômes à une difficulté à accomplir des activités essentielles de la vie quotidienne. Les symptômes les plus souvent signalés sont l'essoufflement, la fatigue et la dépression. Parmi les autres sources de préoccupations, notons l'anxiété et la stigmatisation associées au diagnostic, qui empêchent les patients d'interagir pleinement avec leur famille et de participer à des activités sociales.

Les patients veulent des traitements qui stoppent ou freinent la progression de la maladie, prolongent la survie, soulagent les symptômes et améliorent la qualité de vie, tout en entraînant le moins possible d'effets secondaires. Il est important pour eux de préserver leur autonomie et leur capacité fonctionnelle. En outre, les patients ont du mal à s'y retrouver

dans le système de santé et à obtenir des analyses de biomarqueurs pouvant détecter les mutations du gène *MET* au Canada. Ils souhaitent que ces analyses soient accessibles de façon équitable partout au Canada au moment du diagnostic ou au début du traitement.

## Observations de cliniciens

### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

L'ACMTS a reçu les commentaires de deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge du CPNPC. Les cliniciens experts mentionnent que des études rétrospectives révèlent que les patients porteurs de mutations conduisant au saut de *MET*ex14 ont un pronostic sombre et que l'immunothérapie semble moins bénéfique chez ces personnes. De plus, ces patients ont tendance à être plus âgés et à subir des effets secondaires importants avec la chimiothérapie; il est donc besoin de traitements plus tolérables. Il n'y a actuellement pas de traitements ciblés pour le CPNPC présentant des mutations conduisant au saut de *MET*ex14 qui soient remboursés par les régimes publics. En contexte de CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, le but du traitement est de prolonger la SG et la SSP, d'améliorer les taux de réponse et de préserver la QV du patient. En outre, de nouvelles options de traitement devraient s'accompagner du moins d'évènements indésirables (EI) possible.

Les cliniciens experts estiment que le tépotinib serait utilisé de préférence en première intention chez les patients porteurs de mutations conduisant au saut de *MET*ex14, comme il s'agit d'un traitement ciblé. Chez les patients recevant le tépotinib ou un autre inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le récepteur MET en première intention, les traitements d'intention ultérieure seraient la chimiothérapie, l'immunothérapie ou la combinaison chimiothérapie-immunothérapie, selon les algorithmes de financement provinciaux en place. Dans les cas où le tépotinib n'a pas été utilisé comme traitement de première intention, il serait utilisé en deuxième intention ou en intention ultérieure.

Le tépotinib devrait être utilisé chez les patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'une mutation conduisant au saut de *MET*ex14 qui satisfont les critères d'admissibilité de l'essai VISION. Ces personnes seraient repérées à l'aide d'analyses de biomarqueurs moléculaires réalisées au moyen d'une biopsie de tissu tumoral ou d'une biopsie liquide suivie d'un séquençage de nouvelle génération ou d'un panel de séquençage. L'idéal serait que ces tests se fassent au moment du diagnostic de CPNPC avancé. Les cliniciens experts mentionnent qu'ils envisageraient l'utilisation du tépotinib chez des patients ayant un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 ou plus s'ils répondent aux autres critères d'admissibilité de l'essai VISION.

Dans la pratique courante, on évalue la réponse au traitement par TDM ou scintigraphie osseuse tous les deux à quatre mois ou selon la situation clinique. De plus, si les patients ont des symptômes de la maladie avant le début du traitement, des évaluations cliniques sont effectuées régulièrement (p. ex. tous les trois mois) afin d'évaluer la maîtrise des symptômes. Une réponse d'importance clinique au traitement serait la prolongation de la survie et le maintien ou l'amélioration de la QV. Le traitement par le tépotinib cesserait en cas de progression de la maladie ou d'effets secondaires intolérables liés au traitement.

### Groupes de cliniciens

L'ACMTS a reçu des observations provenant de trois groupes de cliniciens représentant 21 cliniciens : le groupe de cliniciens spécialistes des cancers thoraciques du Centre de



cancérologie du Nord-Est, le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario (Action cancer Ontario), et le comité consultatif médical de CPC. Les observations présentées concordent dans l'ensemble avec celles fournies par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Les groupes de cliniciens soulignent qu'il existe un besoin à combler en matière de traitements ciblés et d'amélioration de l'état de santé des patients atteints de CPNPC avancé présentant des mutations conduisant au saut de *MET*<sub>ex14</sub>. Ils jugent que le tépotinib devrait de préférence être offert comme traitement de première intention et qu'il pourrait être offert en intention ultérieure aux patients ayant déjà reçu d'autres traitements.

### Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS concernant le tépotinib :

- Selon les critères d'admissibilité de l'essai VISION, les patients doivent avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1; les patients ayant un indice de 2 ou plus devraient-ils être admissibles si le tépotinib était remboursé.
- Les patients recevant actuellement d'autres traitements en première intention ou en intention ultérieure devraient pour une période limitée pouvoir passer au tépotinib en cas de décision favorable au remboursement par les régimes publics.
- Les patients atteints de CPNPC avancé porteur de mutations conductrices (p. ex. des gènes *EGFR*, *ALK*, *ROS*, *BRAF*) ayant reçu un traitement ciblé en première intention doivent recevoir une chimiothérapie avant d'avoir accès à l'immunothérapie, conformément à des recommandations émises par le CEEP dans le passé. Si le tépotinib était remboursé, les régimes publics jugent que les provinces et territoires utiliseraient les mêmes principes pour l'ordre des traitements après le tépotinib, quel que soit le score de proportion tumorale du PD-L1 (*programmed death ligand 1*).
- S'il était remboursé, le tépotinib pourrait déplacer des médicaments remboursés en intention ultérieure.
- Il se peut que les analyses pouvant détecter les mutations conduisant au saut de *MET*<sub>ex14</sub> ne soient pas offertes systématiquement dans certaines provinces ou certains territoires; si le médicament était remboursé, ces analyses devraient être mises en œuvre.

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description des études

Un essai clinique multicentrique de phase II, à un seul groupe et mené en devis ouvert, toujours en cours (l'essai VISION) est retenu dans la revue systématique de l'ACMTS. Son objectif principal est d'évaluer l'efficacité du tépotinib chez des patients atteints de CPNPC avancé (localement avancé ou métastatique) pour ce qui est de la réponse objective (réponse complète ou partielle confirmée) déterminée à l'aide des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), version 1.1, selon un examen indépendant chez des

patients dont l'analyse a détecté la présence d'une mutation conduisant au saut de *MET*ex14 ou une amplification du gène *MET*. L'essai VISION compte trois cohortes (les cohortes A, B et C). Les patients sont répartis dans les cohortes selon la présence de mutations définies du gène *MET* ou d'une amplification du gène *MET* détectées dans le tissu tumoral ou dans l'ADN tumoral extrait du plasma (biopsie liquide). Les patients porteurs d'une mutation conduisant au saut de *MET*ex14 sont répartis dans les cohortes A et C selon les mêmes critères d'admissibilité et suivent les mêmes procédures expérimentales. La cohorte A est la cohorte pivot, alors que la cohorte C est une cohorte de confirmation ajoutée dans une modification du protocole afin d'élargir et de confirmer les résultats de la cohorte A, et d'agrandir la population de patients porteurs de la mutation d'intérêt dans l'étude. Une fois le nombre de patients souhaités dans la cohorte A atteint, le recrutement s'est poursuivi dans les sites, les patients se retrouvant plutôt dans la cohorte C (cohorte A : N = 151; cohorte A et C : N = 254). La cohorte B ne correspond pas à l'indication autorisée par Santé Canada ou aux critères de la demande de remboursement; ainsi, le présent examen ne présente pas les données portant sur cette cohorte. Tous les patients reçoivent par voie orale 500 mg de chlorhydrate de tépotinib hydraté contenant 450 mg de tépotinib une fois par jour selon des cycles de 21 jours. Le traitement se poursuit jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, décès, EI entraînant l'abandon ou retrait du consentement. Le critère d'évaluation principal est le TRO évalué par un comité d'examen indépendant (CEI). Les critères d'évaluation secondaires sont la SG; la SSP évaluée par un CEI; la SSP évaluée par le chercheur; le TRO évalué par le chercheur; la DR évaluée par un CEI; la DR évaluée par le chercheur; le changement par rapport aux valeurs de départ et le temps écoulé avant la détérioration (TED) de 10 points à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) de l'outil EQ-5D à cinq niveaux (EQ-5D-5L), au score de la santé globale/qualité de vie du questionnaire sur la qualité de vie Core 30 (QLQ-C30) de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), et au questionnaire sur la qualité de vie en contexte de cancer du poumon QLQ-LC13 de l'EORTC (échelle des symptômes de toux, de dyspnée et de douleur thoracique); et l'innocuité. Les données sont analysées de façon descriptive; aucune analyse statistique n'est effectuée.

L'âge moyen des patients de la cohorte A et des cohortes A et C est de 73 ans. La plupart des patients sont blancs (70,9 % dans la cohorte A et 67,1 % dans les cohortes A et C), ont un indice fonctionnel ECOG de 1 (73,5 % dans la cohorte A et 72,2 % dans les cohortes A et C), ont une tumeur de type adénocarcinome (86,8 % dans la cohorte A et 81,2 % dans les cohortes A et C), et ont une maladie de stade IV à leur recrutement (74,8 % dans la cohorte A et 64,3 % dans les cohortes A et C). Environ la moitié des patients de la cohorte A et des cohortes A et C ont déjà reçu un anticancéreux en contexte de maladie avancée ou métastatique (proportions de 54,3 % et de 51,0 %). Les traitements antérieurs les plus fréquents sont la chimiothérapie cytotoxique (49,7 % dans la cohorte A et 44,3 % dans les cohortes A et C) et l'immunothérapie (25,8 % dans la cohorte A et 25,9 % dans les cohortes A et C). La plupart des patients n'ont pas subi de chirurgie d'ablation du cancer (68,9 % dans la cohorte A et 67,5 % dans les cohortes A et C). D'après l'évaluation du CEI, 9,9 % des patients de la cohorte A et 12,2 % de ceux des cohortes A et C avaient des métastases cérébrales au début de l'étude.

### Efficacité

Les sections ci-dessous décrivent les données issues d'une analyse intermédiaire de l'essai VISION (date limite de collecte de données : 1<sup>er</sup> juillet 2020) pour la cohorte pivot A et les cohortes A et C (qui regroupent l'ensemble de la population porteuse d'une mutation conduisant au saut de *MET*ex14).

**Survie globale**

La SG médiane est de 17,6 mois (IC à 95 % de 15,0 à 21,0) dans la cohorte A et de 19,1 mois (IC à 95 % de 15,3 à 22,1) dans les cohortes A et C.

**Survie sans progression**

La SSP médiane selon l'évaluation du CEI est de 8,9 mois (IC à 95 % de 8,2 à 11,0) dans la cohorte A et de 9,5 mois (IC à 95 % de 8,2 à 11,2) dans les cohortes A et C.

**Taux de réponse objective**

Le TRO selon l'évaluation du CEI est le critère d'évaluation principal de l'essai VISION. Il est de 45,0 % (IC à 95 % de 36,9 à 53,3) dans la cohorte A et de 46,4 % (IC à 95 % de 39,8 à 53,2) dans les cohortes A et C. Toutes ces réponses sont des réponses partielles.

**Durée de réponse**

La DR médiane selon l'évaluation du CEI est de 11,1 mois (IC à 95 % de 8,4 à 18,5) dans la cohorte A et de 11,1 mois (IC à 95 % de 9,5 à 18,5) dans les cohortes A et C.

**QVLS et résultats rapportés par les patients**

Dans la cohorte A, 40,4 % des patients connaissent une détérioration de 10 points du score à l'ÉVA du EQ-5D-5L, le TED médian étant de 8,3 mois (IC à 95 % de 5,8 à 17,7). Dans les cohortes A et C, 31,9 % des patients connaissent une détérioration de 10 points selon ce même outil, et le TED médian est de 8,3 mois (IC à 95 % de 5,9 à 17,7).

Dans la cohorte A, 35,8 % des patients connaissent une détérioration de 10 points du score de l'état de santé global/qualité de vie du QLQ-C30 de l'EORTC, le TED médian étant de 15,2 mois (IC à 95 % de 6,0 à 33,2). Dans les cohortes A et C, 29,1 % des patients connaissent une détérioration de 10 points, et le TED médian est de 15,2 mois (IC à 95 % de 6,2 à 33,2).

Pour ce qui est des échelles symptomatiques du QLQ-LC13 de l'EORTC, dans la cohorte A, 29,8 % des patients connaissent une détérioration de 10 points pour la toux, le TED médian étant de 11,1 mois (IC à 95 % de 11,1 à impossible à estimer); 29,8 % connaissent une détérioration de 10 points pour les douleurs thoraciques, le TED médian étant de 17,7 mois (IC à 95 % de 11,1 à impossible à estimer); 50,3 % connaissent une détérioration de 10 points pour la dyspnée, le TED médian étant de 5,5 mois (IC à 95 % de 4,1 à 6,9).

Toujours aux échelles symptomatiques du QLC-LC13 de l'EORTC, dans les cohortes A et C, 20,5 % des patients connaissent une détérioration de 10 points pour la toux, le TED médian étant de 13,8 mois (IC à 95 % de 11,1 à impossible à estimer); pain, 22,0 % connaissent une détérioration de 10 points pour les douleurs thoraciques le TED médian étant de 17,7 mois (IC à 95 % de 11,8 à impossible à estimer); 40,9 % connaissent une détérioration de 10 points pour la dyspnée, le TED médian étant de 5,6 mois (IC à 95 % de 4,1 à 6,9).

**Innocuité****Évènements indésirables**

Dans la cohorte A, 99,3 % des patients ont subi au moins un EI apparu au traitement. Le plus souvent déclaré est l'œdème périphérique (75,0 %). Dix-huit personnes (11,8 %) de la cohorte A signalent un œdème périphérique de grade 3 ou plus. Parmi les autres EI souvent signalés dans cette même cohorte, notons les nausées (35,5 %), la diarrhée (31,6 %), l'hypoalbuminémie (29,6 %) et l'élévation du taux de créatinine dans le sang (28,9 %). Dans

les cohortes A et C, 96,5 % des patients ont subi au moins un EI apparu au traitement, le plus fréquent étant ici aussi l'œdème périphérique (60,0 %). Vingt patients (7,8 %) signalent un œdème périphérique de grade 3 ou supérieur. Parmi les autres EI souvent signalés chez les patients des cohortes A et C, mentionnons les nausées (26,3 %), la diarrhée (26,3 %), l'élévation du taux de créatinine dans le sang (25,1 %) et l'hypoalbuminémie (23,1 %).

### ***Évènements indésirables graves***

Dans la cohorte A, 55,9 % des patients ont connu au moins un évènement indésirable grave (EIG) au 1<sup>er</sup> juillet 2020, soit la date limite de collecte de données. Les EIG les plus souvent signalés sont l'épanchement pleural (8,6 %), la progression de la maladie (6,6 %) et la pneumonie (6,6 %). Dans les cohortes A et C, 45,1 % des patients ont connu au moins un EIG, les plus souvent signalés étant l'épanchement pleural (6,7 %), la progression de la maladie (4,7 %) et la pneumonie (4,7 %).

### ***Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables***

Dans la cohorte A, 42 patients (27,6 %) ont abandonné définitivement le traitement à l'étude en raison d'EI. Les EI menant le plus souvent à l'abandon du traitement sont l'œdème périphérique (4,6 %), l'épanchement pleural (3,3 %) et la détérioration de l'état de santé général (2,6 %). Dans les cohortes A et C, 20,4 % des patients ont abandonné définitivement le traitement à l'étude en raison d'EI, les plus souvent invoqués étant l'œdème périphérique (3,5 %) et l'épanchement pleural (2,0 %).

### ***Mortalité***

À la date de fin de collecte de données du 1<sup>er</sup> juillet 2020, 50,0 % des patients de la cohorte A étaient décédés, les causes de décès étant la progression de la maladie chez 39,5 % des patients et un EI chez 7,9 % des patients. Dans les cohortes A et C, ce sont 33,7 % des patients qui sont décédés, les causes étant la progression de la maladie chez 25,9 % des patients et un EI chez 5,9 % des patients.

### ***Effets néfastes notables***

Les EI d'ordre hépatotoxique les plus souvent déclarés dans la cohorte A et dans les cohortes A et C sont l'élévation des taux d'alanine transaminase (11,8 % et 11,4 %), d'aspartate transaminase (8,6 % et 7,5 %), de phosphatase alcaline sanguine (7,2 % et 7,8 %) et de gamma-glutamyl-transférase (5,9 % et 5,5 %). L'EI de toxicité rénale le plus souvent déclaré dans la cohorte A et dans les cohortes A et C est l'élévation de la créatinine sanguine (28,9 % et 25,1 %). En tout, deux patients connaissent une pneumopathie interstitielle et six une pneumonie dans la cohorte A. À la date limite de collecte de données, 75,0 % des patients de la cohorte A et 60,0 % de ceux des cohortes A et C signalent un œdème périphérique.

### ***Évaluation critique***

Pour le critère d'évaluation principal et la plupart des critères d'évaluation secondaires, on a eu recours à un CEI, choix approprié. Les principales limites de l'essai VISION sont l'absence de groupe de comparaison et d'analyses statistiques, et l'administration du tépotinib en mode ouvert. Les analyses de temps écoulé avant un évènement sont appropriées, mais ces données sont difficiles à interpréter dans un essai clinique à un seul groupe sans groupe témoin. L'administration du tépotinib en mode ouvert pourrait avoir influencé les critères d'évaluation dont la mesure est subjective, comme la QVLS et les résultats rapportés par les patients, l'évaluation de la réponse et les EI, bien qu'on ignore la direction de cet éventuel

biais. En outre, la QVLS et les résultats rapportés par les patients sont incertains en raison de la petite taille des échantillons disponibles pour l'analyse aux cycles de traitement ultérieurs, qui entraîne vraisemblablement une surestimation des effets thérapeutiques. Étant donné l'absence d'un groupe de comparaison et de tests d'hypothèses statistiques, on ne peut tirer de conclusions définitives sur l'efficacité du tépotinib en se fondant sur l'essai clinique VISION.

La posologie utilisée dans l'essai VISION concorde avec celle autorisée par Santé Canada. L'essai VISION est une étude multicentrique internationale, mais ne compte aucun site au Canada. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS jugent que les critères d'admissibilité utilisés sont appropriés et sont couramment utilisés dans les essais cliniques sur le CPNPC. L'essai VISION n'admet que les patients ayant un indice ECOG de 0 ou de 1, alors que les patients atteints de CPNPC au Canada ont souvent un indice de 2 ou plus. Dans l'essai VISION, on utilise soit la biopsie liquide ou la biopsie de tissu tumoral pour déterminer la présence d'une mutation conduisant au saut de *METex14*; selon les cliniciens experts, les deux méthodes pourraient être utilisées au Canada.

## Comparaisons indirectes

### Description des études

La CTI présentée par le promoteur comporte deux parties : une comparaison indirecte de données individuelles des patients tirées de l'essai VISION et de données du monde réel (DMR) groupées employant un score de propension, et une comparaison indirecte de données individuelles des patients tirées de l'essai VISION et de données issues d'études d'observation rétrospectives employant un devis de CIAA sans comparateur commun. La comparaison employant un score de propension compare le tépotinib selon les tirées de l'essai VISION à la chimiothérapie (sans immunothérapie) et à l'immunothérapie en monothérapie selon un ensemble de données tirées de quatre études de cohorte de données probantes du monde réel et d'une base de données. En ce qui concerne la comparaison employant un devis de CIAA sans comparateur commun, elle compare les données de l'essai VISION à celles de trois études d'observation rétrospectives portant sur des patients traités par chimiothérapie ou immunothérapie. L'efficacité du tépotinib par rapport à la combinaison immunothérapie-chimiothérapie chez les patients atteints de CPNPC porteurs d'une mutation conduisant au saut de *METex14* n'est pas évaluée. L'efficacité est évaluée à l'aide de la SSP et de la SG, et aucun critère d'évaluation de l'innocuité n'est évalué.

### Efficacité

Dans l'ensemble, les auteurs des CTI concluent que les patients traités par le tépotinib ont une SSP plus longue que ceux traités par la chimiothérapie ou l'immunothérapie. Ils concluent également que le tépotinib procure un avantage sur le plan de la SG par rapport à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie, bien que ce bénéfice soit de moindre ampleur que celui sur le plan de la SSP. En ce qui concerne les comparaisons entre les données de l'essai VISION et les DMR groupées de l'analyse employant un score de propension, le RRI proportionnel selon la méthode de Cox pour la SG avec le tépotinib est de 0,91 (IC à 95 % de 0,62 à 1,35) comparativement à la chimiothérapie et de 0,91 (IC à 95 % de 0,59 à 1,42) comparativement à l'immunothérapie, dans les deux cas à l'avantage du tépotinib. En ce qui concerne la SSP, le RRI proportionnel selon la méthode de Cox est de 0,49 (IC à 95 % de 0,35 à 0,69) comparativement à la chimiothérapie et de 0,59 (IC à 95 % de 0,39 à 0,90) comparativement à l'immunothérapie, toujours à l'avantage du tépotinib dans les deux cas.

Aucun RRI ni autre mesure statistique n'est présenté dans la CIAA; les résultats comprennent des courbes de Kaplan-Meier permettant une comparaison visuelle.

### Innocuité

Les effets néfastes n'ont pas été évalués dans ces CTI soumises par le promoteur.

### Évaluation critique

Il manque des renseignements importants dans la description des approches méthodologiques des CTI, ce qui introduit une incertitude dans les données. L'approche suivie pour repérer les études pertinentes et les critères de sélection des études ne sont pas clairs. Le promoteur présente une revue systématique ayant retenu deux des trois études sur lesquelles porte la CIAA. La troisième étude ainsi que les quatre sources de DMR utilisées dans la comparaison au moyen d'un score de propension ne sont pas repérées par la revue systématique; on ignore donc comment elles ont été trouvées et retenues. Aucun protocole de sélection préétabli n'est décrit. En outre, on ignore pourquoi les autres études repérées par la revue systématique du promoteur ne sont pas incluses dans la CTI. La qualité des sources de DMR n'est pas évaluée par les auteurs de la CTI et n'est donc pas prise en compte dans leur analyse. Il est établi que deux études incluses dans la CIAA sont de faible qualité, et la qualité de la troisième étude n'est pas évaluée. Les éventuels risques de biais des sources de données incluses (limites méthodologiques) ne sont ni évalués ni déclarés. Une évaluation limitée de l'hétérogénéité est présentée. Parmi les principales lacunes des données probantes issues de la CTI, mentionnons le fait qu'aucun critère d'évaluation de l'efficacité n'est étudié et l'exclusion de la combinaison chimiothérapie-immunothérapie à titre de comparateur.

Dans l'ensemble, on s'attend à ce que les résultats soient minés par un biais important, étant donné les limites inhérentes du type d'étude. Il est peu probable que les résultats observés dans les comparaisons indirectes soient valides, et l'effet réel pourrait être très différent des résultats observés. Plusieurs limites importantes pourraient fausser les résultats, limites touchant la sélection et l'évaluation des études ainsi que la méthodologie employée. D'abord, il existe des différences fondamentales entre l'essai VISION, les sources de DMR et les études d'observation rétrospectives pour ce qui est des devis d'études ainsi que de la définition et de l'évaluation des critères cliniques et des moments d'évaluation. Ces différences ne peuvent pas être prises en compte dans les comparaisons indirectes. Ensuite, l'évaluation et la déclaration de l'hétérogénéité d'importance clinique sont limitées, et il est peu probable que les analyses statistiques réalisées tiennent compte de toutes les différences importantes. La génération des scores de propension et la CIAA sans comparateur commun ne tiennent pas compte de tous les éventuels facteurs de confusion, modificateurs de l'effet et facteurs pronostiques importants. Dans la CIAA, on constate une importante réduction de la taille de l'échantillon réelle, ce qui indique vraisemblablement une importante hétérogénéité entre l'essai VISION et les études de comparaison. Les résultats des comparaisons portant sur une taille d'échantillon réelle réduite ne sont pas fiables. De plus, les comparaisons indirectes pourraient avoir été influencées par la distribution différentielle des données invalides ou manquantes entre l'essai VISION et les ensembles de données rétrospectives. Étant donné ces lacunes, il existe un risque de biais élevé dans les CTI présentées par le promoteur, et aucune conclusion ne peut être tirée des données.

En ce qui concerne la validité externe, la majorité des données sur les patients proviennent de sites aux États-Unis. Il existe probablement plusieurs différences importantes entre les États-Unis et le Canada sur le plan de la prise en charge des patients, notamment des traitements offerts, de la couverture des assurances et des structures des systèmes de santé en général,

et on s'attendrait à ce que ces différences influencent l'admissibilité des patients et l'évolution de leur état de santé. De plus, les études comptent certains patients recrutés il y a plus de dix ans, qui ne reflètent probablement pas les patients vus en pratique clinique aujourd'hui, ces derniers ayant accès à des traitements et à des soins de soutien supérieurs; on s'attend à ce que l'inclusion de ces patients fausse les résultats à l'avantage du tépotinib.

## Autres données probantes pertinentes

Aucune étude de prolongation à long terme ni autre étude pertinente n'est incluse dans le dossier présenté par le promoteur à l'ACMTS.

## Données probantes économiques

**Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité**

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adultes atteints de CPNPC localement avancé et non résécable ou métastatique présentant des mutations conduisant au saut de <i>MET</i> ex14
Traitement	Tépotinib
Prix indiqué	Comprimé de 225 mg : 153,96 \$
Cout du traitement	8 622 \$ par cycle de 28 jours à une posologie de 450 mg une fois par jour
Comparateurs	Toutes les intentions de traitement <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunothérapie (pembrolizumab, nivolumab, atézolizumab)</li> </ul> Traitement de première intention <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunothérapie avec doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (pembrolizumab + pémétréxed + carboplatine ou cisplatine)</li> </ul> Traitement de deuxième intention ou d'intention ultérieure <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimiothérapie (pémétréxed + carboplatine ou cisplatine, docétaxel)</li> </ul>
Perspective	Payeur de soins de santé canadien financé par les fonds publics
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (10 ans)
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les données sur l'efficacité et l'innocuité du tépotinib sont tirées de l'essai clinique de phase II VISION.</li> <li>• Les données sur l'efficacité de l'immunothérapie, de l'immunothérapie avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine et de la chimiothérapie sont tirées des CTI présentées par le promoteur.</li> </ul>
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'essai VISION est un essai clinique de phase II à un seul groupe. Étant donné l'absence de données probantes comparatives directes et de données comparatives indirectes robustes, on ne peut tirer de conclusions définitives sur l'efficacité clinique comparative du tépotinib.</li> <li>• Dans son analyse de scénario de référence ne tenant pas compte de l'intention de traitement, le promoteur compare le médicament à l'étude à l'immunothérapie à l'aide de données d'efficacité sans égard à l'intention de traitement. Étant donné l'importante hétérogénéité entre les différentes intentions</li> </ul>



Aspect	Description
	<p>de traitement pour ce qui est des comparateurs et du pronostic, une grande incertitude plane sur cette analyse de scénario. Ainsi, l'analyse du scénario de référence de l'ACMTS porte sur le rapport cout/efficacité dans chaque intention de traitement selon les données fournies par le promoteur, comme les analyses du traitement en première intention et en deuxième intention ou en intention ultérieure portent sur des données d'efficacité pour lesquelles l'intention de traitement est précisée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des comparateurs pertinents sont omis, comme la chimiothérapie et l'immunothérapie en monothérapie dans l'analyse en première intention.</li> <li>• Les couts des tests de détection des mutations conduisant au saut de <i>MET</i>ex14 sont exclus de l'analyse de scénario de référence du promoteur. On ne sait pas avec certitude dans quelle mesure ces tests seront accessibles dans les provinces et territoires; certaines administrations pourraient devoir commencer à les offrir. Comme les mutations conduisant au saut de <i>MET</i>ex14 sont rares, il faudrait réaliser plusieurs tests pour repérer chaque patient admissible. Les couts par patient pourraient donc être considérablement sous-estimés.</li> <li>• Les hypothèses du promoteur quant au cout et à l'utilisation des ressources sous-estiment les couts associés au tépotinib et surestiment ceux associés aux comparateurs.</li> </ul>
<p><b>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étant donné les défis associés à l'interprétation des données probantes cliniques issues de l'essai à un seul groupe VISION et les limites associées aux données probantes cliniques comparatives, le rapport cout/efficacité du tépotinib est éminemment incertain.</li> <li>• La réanalyse exploratoire de l'ACMTS cherche à produire des estimations plus plausibles du rapport cout/efficacité du tépotinib, mais elle repose toujours sur des données probantes cliniques très incertaines.</li> <li>• Dans la réanalyse exploratoire portant sur la population recevant le traitement en première intention, le tépotinib est dominé (plus cher et moins efficace) par l'immunothérapie seule, que les couts des tests soient pris en compte ou non. Lorsqu'on ajoute un DCP à l'immunothérapie, la combinaison immunothérapie-DCP est plus chère et plus efficace que le tépotinib. Le RCED de la combinaison immunothérapie-DCP par rapport au tépotinib est de 45 487 \$ l'AVAQ gagnée (couts différentiels = 30 482 \$; gain d'AVAQ = 0,6701).</li> <li>• Dans l'analyse exploratoire portant sur la population recevant le traitement en deuxième intention ou en intention ultérieure, le RCED du tépotinib est de 836 523 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à la chimiothérapie, ce qui présume que le payeur public assume les couts supplémentaires de l'offre de tests de détection des mutations conduisant au saut de <i>MET</i>ex14. Si l'on exclut le cout de ces tests, le RCED passe à 551 240 \$ l'AVAQ gagnée. Comme le cout réel des tests de détection est incertain, on s'attend à ce que le RCED se trouve entre ces valeurs.</li> </ul>

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; CTI = comparaison de traitements indirecte; DCP = doublet de chimiothérapie à base de sels de platine; *MET*ex14 = exon 14 du gène *MET*; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

## Impact budgétaire

Le promoteur estime l'impact budgétaire du remboursement du tépotinib sur trois ans. Il relève plusieurs limites importantes concernant les aspects suivants : hypothèses sur la durée du traitement, posologie du pembrolizumab, hypothèses sur la pénétration du marché par le tépotinib, parts de marché des comparateurs, hypothèses sur les tests de détection des mutations conduisant au saut de *MET*ex14, et cout de médicaments des comparateurs. Bien que les résultats du promoteur laissent croire que la mise en œuvre du remboursement du tépotinib entraînerait des économies budgétaires de 16 965 241 \$ sur trois ans, les réanalyses de l'ACMTS estiment plutôt un impact budgétaire de 1 073 988 \$ la première année, de 4 302 036 \$ la deuxième année, et de 8 122 224 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire sur trois ans d'au moins 13 498 247 \$. Si l'on rectifie les couts des tests requis et qu'on en tient compte dans le calcul, l'impact budgétaire triennal augmente considérablement et grimpe à 69 931 737 \$; soulignons toutefois que ces résultats sont associés à une importante incertitude.



## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

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

#### **Date de la réunion (premier examen) : Le 9 février 2022**

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

#### **Date de la réunion (reconsidération) : Le 10 aout 2022**

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.