

AVIS

Stratification pronostique des leucémies myéloïdes aiguës par séquençage de nouvelle génération – Panel de gènes – Ajout du gène *ASXL1*

Transmission au ministre : 5 novembre 2018

Publication officielle : 4 janvier 2019

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies

STRATIFICATION PRONOSTIQUE DES LEUCÉMIES MYÉLOÏDES AIGÜES PAR SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION – PANEL DE GÈNES – AJOUT DU GÈNE ASXL1 (RÉFÉRENCE°–°2015.01.003)

Avis d'évaluation — Addenda concernant l'ajout du gène ASXL1

1. INFORMATION GÉNÉRALE

1.1. Demandeur : CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

1.2. Date de transmission de l'avis au ministre : 5 novembre 2018

1.3. Date de publication de l'avis : 4 janvier 2019

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes chargées 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

Conflits d'intérêts

Le Dr Busque n'a pas participé aux délibérations et s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation de même que l'exactitude du contenu en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- Dr Olivier LaRoche, hémato-oncologue au CHU de Québec – Université Laval.
- Dr Sébastien Chénier, généticien au CHUS – Hôpital Fleurimont.

2. INTRODUCTION

L'avis intitulé *Stratification des leucémies myéloïdes aiguës par séquençage de nouvelle génération – Panel de gènes* a été transmis au ministre de la Santé et des Services sociaux le 2 mai 2016 et publié le 30 juin suivant. Cet avis avait pour objectif d'évaluer l'ajout au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* d'une nouvelle analyse permettant de stratifier le pronostic des leucémies myéloïdes aiguës (LMA) par séquençage de nouvelle génération (SNG) avec un panel de gènes. La population ciblée par cette analyse concerne des patients nouvellement diagnostiqués avec la LMA, âgés de 65 ans et moins, et qui sont admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La stratification pronostique des LMA par SNG a pour objectif de préciser, en combinaison avec l'analyse cytogénétique, le pronostic des patients souffrant de LMA, présentant un caryotype normal et classés dans la catégorie « à risque intermédiaire ».

Dans son avis, l'INESSS a recommandé de regrouper dans le même panel d'analyse les gènes *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *KIT*, *RUNX1* et *TP53*, et d'effectuer une veille documentaire pour les gènes *TET2*, *IDH2* et *ASXL1*.

Depuis la publication de l'avis, de nouvelles recommandations de l'European LeukemiaNet (ELN) sont parues en janvier 2017 et incluent dorénavant le gène *ASXL1* dans la liste des gènes susceptibles de contribuer à la stratification des LMA. Dans ce sens, de nouvelles études ont également été publiées à propos de l'effet pronostique des mutations du gène *ASXL1*.

L'objectif du présent addenda est donc d'actualiser, à la lumière des plus récentes données de la littérature, l'ajout du gène *ASXL1* dans le panel de gènes dédié à la stratification des LMA par SNG.

3. ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1. Nom et objectifs de l'analyse

Le séquençage de nouvelle génération (SNG) est réalisé à l'aide du système Ion Torrent^{MC} PGM (Life Technologies). La recherche de mutations est effectuée avec le panel de gènes Ion AmpliSeq^{MC} AML (Life Technologies) qui compte 19 gènes, dont *ASXL1* et les 6 gènes recommandés dans l'avis de juin 2016 (*FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *KIT*, *RUNX1* et *TP53*).

4. DONNÉES PUBLIÉES

4.1. Valeur pronostique

Depuis la parution de l'avis *Stratification des leucémies myéloïdes aiguës par séquençage de nouvelle génération – Panel de gènes* en juin 2016, trois études de cohorte [Papaemmanuil *et al.*, 2016; Tsai *et al.*, 2016; Paschka *et al.*, 2015] et des recommandations d'un groupe d'experts internationaux reconnus en leucémie aiguë [Döhner *et al.*, 2017] ont été repérées.

Les mutations du gène *ASXL1* sont plus fréquentes chez les patients plus âgés

Parmi leur cohorte âgée de 18 à 61 ans, Paschka et ses collaborateurs ont montré que la présence de mutations du gène *ASXL1* est associée ($p < 0,0001$) à l'augmentation de l'âge des patients diagnostiqués avec une LMA (tableau 1). L'étude de Tsai a également montré que les mutations du gène *ASXL1* sont plus communes chez les patients plus âgés, avec 18 % chez les 60 à 90 ans par rapport à 7 % chez les 15 à 59 ans, $p < 0,001$ (tableau 2). En effet, les patients plus âgés montrent une moins bonne survie médiane globale que les plus jeunes, soit 10 mois pour les patients de 60 ans et plus contre 61 mois pour les patients de moins de 60 ans, $p < 0,001$ (tableau 2). Bien que les auteurs incluent *ASXL1* parmi les gènes menant à un pronostic défavorable, les analyses multivariées de la survie globale et de la survie sans événement ne démontrent pas qu'*ASXL1* est un facteur pronostic indépendant (tableau 2).

Les mutations du gène *ASXL1* sont associées à une survie globale réduite

Les études de Papaemmanuil et Paschka ont montré que les mutations du gène *ASXL1* sont associées à une survie globale réduite. Paschka et ses collaborateurs ont montré qu'après 5 ans, 30 % des patients présentant des mutations du gène *ASXL1* et 46 % des patients n'ayant pas de mutation de ce gène étaient toujours vivants, $p = 0,0004$ (tableau 1). Chez les patients présentant le gène *ASXL1* muté, la survie médiane globale s'avère plus courte que chez les patients sans mutation de ce gène (22 mois contre 40 mois, $p = 0,0004$). Papaemmanuil et ses collaborateurs ont évalué la survie globale en effectuant un suivi médian de 5,9 ans. L'analyse univariée montre qu'elle est inférieure ($p = 0,04$) chez les patients dont le gène *ASXL1* est muté par rapport à ceux dont le gène est sauvage (tableau 1). Par contre, l'analyse multivariée ne montre pas de différence significative. Aucune de ces études n'a pu démontrer un effet négatif indépendant des mutations d'*ASXL1* sur la survie globale.

Tableau 1 Effet pronostique des mutations somatiques du gène ASXL1

Étude	Cohorte n, âge	Diagnostic n	Mutations détectées	Issue clinique (muté c. non muté)			Effet pronostique
				RÉM-C	SSE	SG	
Paschka et al., 2015	n = 1 696 Âge médian : 48 ans (18-61)	LMA <i>de novo</i> : 1 529 LMA-s : 74 LMA-t : 88	Muté n = 103 (6,1 %) Âge médian : 53 ans (36- 61) Non muté n = 1 593 (93,9 %) Âge médian : 48 ans (16- 61) p < 0,0001	56,3 % c. 74,2 % p = 0,0002 RC = 0,77 [IC 95 % : 0,46-1,29] p = 0,32	SSE 5 ans : 15,9 % c. 29,0 % p = 0,02 RRI = 0,8 8 [IC 95 % : 0,67- 1,15] p = 0,35	SG 5 ans : 30,3 % c. 45,7 % p = 0,0004 SG médiane : 21,6 mois c. 39,6 mois	Non significatif lorsque la mutation est seule Défavorable lorsque la mutation coexiste avec celle du gène <i>RUNX1</i>
Papaemmanuil et al., 2016	n = 1 540 3 études : n = 627 AML-HD98A : 18-65 ans n = 740 AMLSG-07- 04 : 18-61 ans n = 173 AML-HD98B : 58-84 ans	LMA <i>de novo</i> : 1 409 LMA-s : 61 LMA-t : 68	Muté : 70 (4,5 %)	n. d.	n. d.	SG 5,9 ans (suivi médian) : RRI = 1,3 [IC 95 % : 1,0-1,6] p = 0,04 (n.s. par analyse multivariée)	Défavorable, influencé par le contexte génomique

Abréviations : IC : intervalle de confiance; LMA : leucémie myéloïde aiguë; LMA-s : leucémie myéloïde aiguë secondaire; LMA-t : leucémie myéloïde aiguë consécutive au traitement; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif; RC : rapport de cotes (*odds ratio*); RÉM-C : rémission complète; RRI : rapport des risques instantanés (*hazard ratio*); SG : survie globale; SSE : survie sans événement.

L'effet pronostique des mutations du gène ASXL1 est influencé par le contexte génomique

L'étude de Paschka et ses collaborateurs a montré plusieurs associations entre les mutations d'*ASXL1* et d'autres gènes mutés. Un de ces gènes, *RUNX1*, lorsqu'il est muté, est plus fréquemment associé ($p = 0,007$) au gène *ASXL1* muté que sauvage. De ce fait, 22 patients présentaient à la fois les gènes *ASXL1* et *RUNX1* mutés et parmi eux, 15 étaient des patients nouvellement diagnostiqués LMA. D'ailleurs, dans cette étude, les patients ayant des mutations du gène *ASXL1* ont tendance à présenter, de façon concomitante, d'autres facteurs de mauvais pronostic déjà connus comme par exemple des anomalies cytogénétiques. Cependant, la prévalence des mutations d'*ASXL1* n'est pas significativement plus grande dans la catégorie des patients dits « à risque intermédiaire » ($p = 0,08$). Tout comme l'étude de Paschka, Papaemmanuil et ses collaborateurs ont aussi observé que la présence de mutations concomitantes des gènes *ASXL1* et *RUNX1* confère un pronostic défavorable.

Tableau 2 Effet de l'âge chez les patients ayant des mutations somatiques du gène *ASXL1*

Étude	Cohorte n, âge	Diagnostic n	Mutations détectées	Issue clinique selon l'âge			Effet pronostique
				RÉM-C	SSE	SG	
Tsai <i>et al.</i> , 2016	n = 462 Âge médian : 51 ans (15-90) Groupe 60-90 ans : n = 177 Âge médian : 71 ans Groupe 15-59 ans : n = 285 Âge médian : 40 ans	LMA <i>de novo</i> : 462	Groupe 60-90 ans : 17,6 % Groupe 15-59 ans : 6,7 % p < 0,001	56,5 % c. 81,9 % p < 0,001	SSE 2 ans (médiane) : 3 mois c. 9 mois (p = 0,001) RR = 0,958 [IC 95 % : 0,553-1,660] p = 0,878 (analyse multivariée)	SG 2 ans (médiane) : 10 mois c. 61 mois (p < 0,001) RR = 1,298 [IC 95 % : 0,727- 2,317] p = 0,377 (analyse multivariée)	Défavorable, surtout à ≥ 60 ans

Abréviations : IC : intervalle de confiance; LMA : leucémie myéloïde aiguë; RÉM-C : rémission complète; RR : risque relatif; SG : survie globale; SSE : survie sans événement.

Conclusion

À l'intérieur d'un même groupe de patients normalement jugés « à risque intermédiaire », la présence d'une mutation du gène *ASXL1* est associée à la survenue d'effets indésirables. Toutefois, les études retenues ne montrent pas que le statut d'*ASXL1* possède de valeur pronostique significative indépendante. Aucune étude présentant des analyses multivariées démontrant l'impact pronostique indépendant des mutations d'*ASXL1* n'a été repérée. Or, de manière générale, les études présentées arguent que la présence de mutations du gène *ASXL1* confère un pronostic défavorable, particulièrement lorsque les mutations sont concomitantes avec celles d'autres gènes, comme *RUNX1*; le contexte génomique module l'effet pronostique. De manière générale, les auteurs suggèrent qu'*ASXL1* devrait faire partie des gènes pris en considération pour établir un pronostic, parce qu'il peut exercer une influence notable sur l'issue clinique.

5. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Les mutations du gène *ASXL1* sont d'ores et déjà recherchées et dépistées par le panel utilisé actuellement pour effectuer la stratification des LMA par séquençage de nouvelle génération. Les résultats du gène *ASXL1* sont présentement masqués dans les rapports émis aux cliniciens.

6. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE.

L'European LeukemiaNet (ELN) a inclus en 2017 les mutations du gène *ASXL1* à la liste des anomalies génétiques de la catégorie « à risque défavorable » pour la stratification des LMA par SNG [Döhner *et al.*, 2017].

7. RECOMMANDATION DE L'INESSS

Stratification pronostique des leucémies myéloïdes aiguës par séquençage de nouvelle génération – Panel de gènes

ADDENDA concernant l'ajout du gène ASXL1

La recommandation de l'INESSS ☒ Introduction de l'analyse dans le <i>Répertoire</i> (ajout du gène au panel) ☐ Refus d'introduction de l'analyse dans le <i>Répertoire</i>
Précisions accompagnant la recommandation ✓ Le comité recommande au laboratoire demandeur de transmettre des données de validation analytique.

RÉFÉRENCES

- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-47.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209-21.
- Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Herzig JK, Aulitzky T, Bullinger L, et al. ASXL1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: A study by the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Haematologica* 2015;100(3):324-30.
- Tsai CH, Hou HA, Tang JL, Liu CY, Lin CC, Chou WC, et al. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30(7):1485-92.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

