

Analyse d'ALK par immunohistochimie

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

Analyse d'*ALK* par immunohistochimie (RÉFÉRENCE – 2018.03.006V)

Avis d'évaluation

(Désignation complémentaire)

1. INFORMATION GÉNÉRALE

1.1. Demandeur : Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval

Mise en garde

Le présent avis est fondé 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.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du comité présents à la rencontre ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

2. RÉSUMÉ

	Analyse d'ALK par immunohistochimie (IHC)
Demandeur	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) – Université Laval.
Nom et objectif de l'analyse	Détecter l'expression de la protéine ALK dans les biopsies de cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) métastatiques par IHC, dans le but d'ajouter la thérapie ciblée au plan de traitement.
Situation actuelle	Cette analyse est déjà réalisée au Québec depuis quelques années. Toutefois, elle n'a pas de code unique dans le <i>Répertoire</i> .
Nombre d'analyses prévues	Le centre demandeur estime devoir effectuer environ 1 640 analyses d'IHC pour ALK annuellement.
Valeur thérapeutique	La thérapie associée à l'analyse évaluée prolonge la survie médiane sans progression de 3,9 mois comparativement aux chimiothérapies administrées. Elle permettrait à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement aux chimiothérapies. De plus, la durée médiane de cette réponse semble en faveur du traitement.
Validité analytique	L'analyse par IHC montre une concordance de 100 % avec l'analyse par FISH utilisée comme référence.
Impact budgétaire	L'ajout de cette analyse au <i>Répertoire</i> pourrait générer une réduction de coût d'environ 4 000 \$ à 4 500 \$ par année pour les besoins actuels de l'IUCPQ.
Positions et orientations d'organismes d'intérêt	Le guide de pratique clinique publié conjointement par le CAP, l'IASLC et l'AMP ainsi que les lignes directrices de l'ASCO recommandent l'utilisation de l'IHC comme alternative au FISH pour l'analyse d'ALK. Le NCCN recommande l'analyse d'ALK sans spécifier la méthode à privilégier. Le LCC recommande l'analyse par IHC suivie d'une confirmation par FISH pour les résultats équivoques.
Enjeux particuliers	L'attribution d'un code spécifique à l'IHC pour ALK dans le <i>Répertoire</i> permettrait un suivi de la volumétrie, à ce jour impossible pour cette analyse.

3. ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

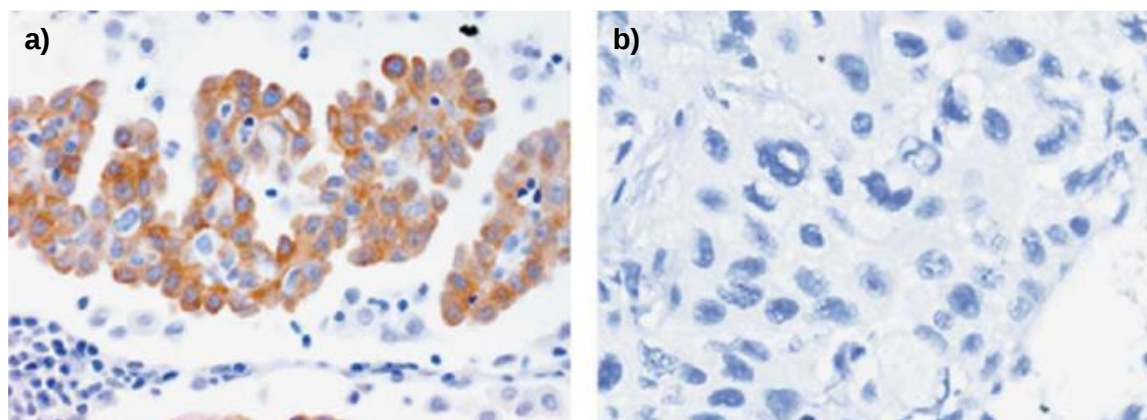
3.1. Nom et objectifs de l'analyse

ALK-IHC

Détecter les réarrangements du gène *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) en analysant l'expression de la protéine ALK dans les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) métastatiques par immunohistochimie (IHC), dans le but d'ajouter une thérapie ciblée au plan de traitement.

3.2. Description de la méthode

L'IHC permet d'évaluer qualitativement l'intensité du marquage généré par l'anticorps dirigé contre la protéine ALK. Typiquement, une IHC positive montre une coloration cytoplasmique (figure 1a).



Source : Selinger *et al.*, 2013.

Figure 1 Exemples de marquage de la protéine ALK par IHC. a) réarrangement positif (surexpression protéique), b) pas de réarrangement (expression normale).

3.3. Modalité d'administration du test selon le demandeur

Le prélèvement de la biopsie et la préparation des échantillons (fixation des spécimens au formaldéhyde et inclusion en paraffine) seront effectués par les laboratoires des centres référents. Par la suite, les échantillons seront acheminés au laboratoire d'anatomopathologie et de cytologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) – Université Laval, où des lames seront produites pour l'analyse d'ALK en IHC. Le résultat sera interprété par une équipe de cinq anatomopathologistes spécialisés en pathologie pulmonaire.

Les résultats relatifs à l'ALK seront colligés dans un rapport incluant les biomarqueurs EGFR et PD-L1 faisant partie du même algorithme (annexe A). Le rapport d'analyses sera ensuite acheminé au clinicien requérant. Le délai cible préconisé par les guides de pratique clinique [Lindeman *et al.*, 2018] pour cette analyse est de 10 jours ouvrables, mais étant donné l'état clinique de certains patients, le demandeur prévoit un délai de réponse plus court, soit de 4 jours ouvrables.

3.4. Société ou concepteur

Le demandeur utilise l'anticorps monoclonal ALK (clone 5A4) de la compagnie Biocare Medical et la trousse de détection EnVision FLEX de la compagnie Agilent Technologies (Dako).

3.5. Homologation

L'anticorps monoclonal ALK (clone 5A4) de la compagnie Biocare Medical, utilisé pour l'IHC, a été homologué par Santé Canada le 28 novembre 2012 (no. 90209). La trousse de détection EnVision FLEX de la compagnie Agilent Technologies (Dako) a été homologuée par Santé Canada le 26 mars 2009 (no. 79381).

3.6. Valeur pondérée : 17,21

4. CONTEXTE

4.1. Patients ciblés

Patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique.

4.2. Description de la maladie visée

Données sociodémographiques

Le cancer du poumon représente le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes et chez les hommes, ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2017, il a été estimé que 8 700 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Plus spécifiquement, le CPNPC représente environ 85 % des cas de cancer du poumon. La majorité des patients atteints d'un CPNPC à un stade localement avancé ou métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie et le pronostic de survie à 5 ans varie de 1 à 7 %¹.

Altérations géniques

Le gène *ALK* fait partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase. Chez certains patients atteints de CPNPC, une translocation dans le gène *ALK* est observée. Ce réarrangement est responsable de l'activité tyrosine kinase constitutive, qui favorise la prolifération cellulaire tumorale [Soda *et al.*, 2007]. On estime qu'environ 2,5 % des CPNPC avec composante d'adénocarcinome présentent des réarrangements du gène *ALK* dans la population canadienne [Cutz *et al.*, 2014].

D'autres altérations géniques (mutations somatiques, mutations affectant l'expression protéique, réarrangements géniques) ont été décelées chez les patients souffrant de CPNPC [CGARN, 2014]. Certaines d'entre elles sont associées à des biomarqueurs et permettent aux patients de bénéficier de thérapies ciblées. Les altérations pour lesquelles il existe une thérapie ciblée sont mentionnées dans le tableau 1.

¹ Extrait tiré et adapté de : Expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie dans le cancer du poumon non à petites cellules [INESSS, 2017].

Tableau 1 Biomarqueurs moléculaires du cancer du poumon non à petites cellules et thérapies associées

BIOMARQUEUR	ALTÉRATION	FRÉQUENCE (%)	THÉRAPIE APPROUVÉE	
			SANTÉ CANADA	QUÉBEC
EGFR	Mutations L858R et del19	10-15 %	géfitinib, afatinib	géfitinib afatinib
EGFR	Mutation T790M	60 % patients dont la maladie a progressé sur anti-EGFR	osimertinib	osimertinib
ALK	Réarrangements géniques	3-5 %	crizotinib, alectinib, céritinib, brigatinib	crizotinib, céritinib
PD-L1	Proportion des cellules cancéreuses exprimant la protéine PD-L1	≥ 50 % cellules : 28-30 % 1-49 % des cellules : 38 % < 1 % des cellules : 34 %	pembrolizumab	pembrolizumab
BRAF	Mutation V600	1-2 % des adénocarcinomes	dabrafénib + tramétinib	

Sources : NCCN, 2018; Herbst *et al.*, 2016; Reck *et al.*, 2016 et les données de l'INESSS.

Abréviations : ALK : *Anaplastic Lymphoma Kinase*; BRAF : *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B*; EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*; PD-L1 : *Programmed death-ligand 1*.

Thérapies non ciblées²

Le traitement de première intention pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé ou métastatique sans réarrangements du gène *ALK* consiste en l'association d'une platine (cisplatine ou carboplatine) au pémétrexed (Alimta^{MC}) ou à la gemcitabine (Gemzar^{MC} et versions génériques).

Thérapie ciblée

Le traitement de première intention pour les patients présentant des réarrangements du gène *ALK* est le crizotinib (Xalkori^{MC}), un inhibiteur sélectif du récepteur tyrosine kinase de la protéine *ALK* et de ses variantes oncogènes. Le céritinib est un autre inhibiteur sélectif du récepteur tyrosine kinase de la protéine *ALK* qui est prescrit en deuxième intention chez les patients présentant un échec de traitement au crizotinib. Ces inhibiteurs ont une activité antinéoplasique sur les tumeurs présentant un réarrangement du gène *ALK*.

4.3. Nombre d'analyses prévues et de patients visés

Du 1^{er} janvier au 27 novembre 2017 (331 jours), le laboratoire de l'IUCPQ a réalisé 1 486 analyses d'*ALK* par IHC. Selon ces données, on estime à 1 640 le nombre annuel de ces analyses dans la population desservie par le centre demandeur.

² Extrait tiré de : Xalkori^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments [INESSS, 2015].

4.4. Situation actuelle

L'analyse de l'expression de la protéine ALK par IHC est un test déjà réalisé dans le laboratoire du centre demandeur ainsi que dans d'autres centres québécois depuis quelques années. Toutefois, la détection d'ALK par IHC ne possède actuellement pas de code unique dans le *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*.

4.5. Données médico administratives

Le laboratoire du centre demandeur confirme qu'il utilise le code 60151 pour la détection d'ALK par IHC (tableau 2).

Tableau 2 Codes présentement inscrits dans le *Répertoire*

CODE	DESCRIPTION	VP
60151	Immunohisto/cytochimie (immunohistochimie) (contrôles inclus) : utiliser ce code pour tous les anticorps, excepté ceux qui ont un but thérapeutique ou pronostique (ER, PR, ALK, ERBB2, etc. : codes 60189 et 60570)	19,7
60189	Biomarqueurs immunohistochimiques (à but thérapeutique : ALK, EGFR, ER, KI67, MSH1, MSH2, MSH6, PMS2, PR, KIT [CD117] (par marqueur, incluant le décompte)	1,0

Source : Données du MSSS.

Abréviation : VP : Valeur pondérée.

4.6. Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, cette nouvelle analyse répond à un besoin clinique qui n'est pas couvert actuellement. Les avantages de l'analyse proposée sont :

- Détecter les patients atteints d'un CPNPC métastatique ALK-positif leur permettant d'avoir accès à une thérapie ciblée;
- Offrir des analyses dont le protocole est déjà optimisé et validé;
- Offrir un court délai de réponse : possibilité de remettre les résultats de l'IHC en 24 heures.

4.7. Assurance qualité

Le laboratoire du centre demandeur participe aux contrôles de qualité externe du College of American Pathologists (CAP) et du Contrôle Canadien de la Qualité en Immunohistochimie (cIQc).

5. DONNÉES PUBLIÉES

5.1. Valeur diagnostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif d'établir ou de préciser un diagnostic.

5.2. Valeur pronostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de la maladie ou d'anticiper un changement futur de l'état de santé.

5.3. Valeur thérapeutique

La valeur thérapeutique du crizotinib a été reconnue par l'INESSS chez les patients ALK-positifs suite à l'analyse de l'étude PROFILE 1014 [Solomon *et al.*, 2014]. Cette étude comparait le crizotinib à une chimiothérapie à base de sels de platine chez 343 adultes atteints d'un CPNPC localement avancé, récurrent ou métastatique, présentant des réarrangements du gène *ALK*.

Les résultats de l'étude démontrent que le crizotinib prolonge significativement la survie médiane sans progression de 3,9 mois comparativement aux chimiothérapies administrées. Le crizotinib permettrait à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement aux chimiothérapies. De plus, la durée médiane de cette réponse semble en faveur du traitement par la thérapie ciblée (tableau 3).

Tableau 3 Principaux résultats d'efficacité de l'étude PROFILE 1014

PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ	CRIZOTINIB (n = 172)	CHIMIOTHÉRAPIE (n = 171)	RRI (IC 95 %) VALEUR p
Survie médiane sans progression	10,9 mois	7 mois	0,45 (0,35 à 0,60) p < 0,001
Réponse tumorale objective (% patients)	74 %	45 %	p < 0,001
Durée médiane de la réponse tumorale	11,3 mois	5,3 mois	Non disponible

Source : Tableau tiré et adapté de Xalkori^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments [INESSS, 2015].

Abréviations : IC : Intervalle de confiance; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

Enfin, l'évaluation de la qualité de vie par des instruments de mesure validés montre que le crizotinib améliore de façon significative la qualité de vie des patients comparativement à la chimiothérapie. Le crizotinib réduit les symptômes associés à la maladie, dont la douleur, la toux et la dyspnée.

5.4. Validité analytique

Sept études rapportant les performances analytiques de l'IHC réalisée avec l'anticorps ALK (clone 5A4) ayant comme standard de référence le FISH ont été sélectionnées (tableau 4). Une concordance de 100 % est observée.

Tableau 4 Performance de l'IHC réalisée avec l'anticorps ALK (clone 5A4) ayant comme standard de référence le FISH

ÉTUDE	NOMBRE DE CAS ANALYSÉS	PERFORMANCE ANALYTIQUE DE L'IHC (FISH COMME STANDARD DE RÉFÉRENCE)			
		SENSIBILITÉ	SPÉCIFICITÉ	VPP	VPN
Cutz <i>et al.</i> , 2014	411	100	100	s. o.	s. o.
McLeer-Florin <i>et al.</i> , 2012	100	95	100	s. o.	s. o.
Paik <i>et al.</i> , 2011	465	100	98	s. o.	s. o.
Park <i>et al.</i> , 2012	262	100	98	s. o.	s. o.
Savic <i>et al.</i> , 2013	40	93	96	93	96
Selinger <i>et al.</i> , 2013	594	93	100	s. o.	s. o.
Sholl <i>et al.</i> , 2013	186	100	98	s. o.	s. o.

Abréviations : IHC : Immunohistochimie, FISH : Hybridation in situ en fluorescence (FISH, de l'anglais *fluorescence in situ hybridization*); s. o. : Sans objet; VPP : Valeur prédictive positive; VPN : Valeur prédictive négative.

La sensibilité de l'IHC avec le clone 5A4 se situe entre 93 et 100 % et la spécificité entre 96 et 100 %. Considérant l'étude qui a fourni des valeurs prédictives, la valeur prédictive positive est de 93 % et la valeur prédictive négative de 96 %.

5.5. Données fournies par le demandeur

Étude CALK

Le centre demandeur a participé à l'étude pancanadienne multicentrique CALK (*Canadian Anaplastic Lymphoma Kinase*) [Cutz *et al.*, 2014]. Cette étude avait comme objectif de développer une méthode standardisée et optimisée afin de favoriser l'implantation de la détection et de la confirmation des réarrangements du gène *ALK* dans les laboratoires canadiens.

Parmi les 13 laboratoires ayant participé au processus de standardisation et d'optimisation des protocoles d'IHC et de FISH, trois ont aussi été impliqués dans une phase prospective. Cette phase consistait à valider les protocoles d'IHC et de FISH préalablement mis au point avec 411 échantillons. L'anticorps ALK (clone 5A4) a été utilisé pour l'IHC. Les résultats de performance analytique de l'analyse par IHC ayant comme référence le FISH sont présentés plus haut dans le tableau 4, soit une sensibilité (IC 95 % : 81,5-100,0) et une spécificité (IC 95 % : 99,0-100,0) de 100 %.

Données de validation du demandeur

Le demandeur affirme que les protocoles validés dans l'étude CALK pour la détection de la surexpression de la protéine ALK et la confirmation des cas positifs ou équivoques par FISH sont ceux utilisés actuellement dans son laboratoire. Les données de validation du demandeur concernant l'IHC incluses dans l'étude CALK sont présentées à la figure 2.

Table 1. CALK IUCPQ IHC results (ALK clone 5A4).			
Sample	Reference	IUCPQ (H12-40029)	Comments
CALK-01	+	+	None
CALK-02	+	+	None
CALK-03	-	-	None
CALK-04	+	+	None
CALK-05	+	+	None
CALK-06	+	+	None
CALK-07	+	+	None
CALK-08	+	+	None
CALK-09	-	-	None
CALK-10	+	+	None
CALK-11	-	-	None
CALK-12	+	+	None
CALK-13	-	-	None
CALK-14	-	-	None
CALK-15	+	+	None
CALK-16	+	+	None
CALK-17	+	+	None
CALK-18	+	+	None
CALK-19	+	+	None
CALK-20	+	+	None
CALK-21	+	+	Pale staining; D5F3(+)
CALK-22	+	+	None
CALK-23	-	-	None
CALK-24	-	-	None
CALK-25	+	+	Pale staining; D5F3(+)
CALK-26	+	+	None
CALK-27	+	+	None
CALK-28	+	+	None
N6	-	-	None
N7	-	-	None
N8	-	-	None
N9	-	-	None
N10	-	-	None

Sensitivity	21/21	100%
Specificity	7/7	100%
PPV	21/21	100%
NPV	7/7	100%

Note 1. CALK-01 to CALK-28: CALK study cases.

Note 2. N6 to N10: CALK normal tissue negative controls.

Figure 2 Données de concordance entre l'IHC réalisée avec l'anticorps 5A4 et une analyse de référence par FISH.

Les résultats obtenus par le laboratoire du demandeur avec l'anticorps ALK 5A4 dans le cadre de l'étude CALK montrent une sensibilité, une spécificité, ainsi qu'une valeur prédictive positive et négative de 100 %. Deux cas (échantillons CALK-21 et CALK-25) dont les résultats se sont avérés équivoques avec l'anticorps 5A4 ont été confirmés avec l'anticorps D5F3.

6. IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant de détecter par IHC une surexpression de la protéine ALK chez les patients atteints de CPNPC métastatique. Cette analyse a pour objectif de détecter les tumeurs présentant un réarrangement du gène *ALK* en vue de l'utilisation d'une thérapie ciblée avec un inhibiteur de tyrosine kinase, le crizotinib. Les coûts liés à l'IHC sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du MSSS. L'analyse d'impact budgétaire repose sur des données épidémiologiques ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée dans le tableau 5. Les principales hypothèses émises aux fins de l'analyse sont les suivantes :

- Du 1^{er} janvier au 27 novembre 2017 (331 jours), le laboratoire du CHU de Québec, site IUCPQ, a réalisé 1 486 analyses d'ALK par IHC. En se basant sur ces données, le demandeur anticipe que l'analyse serait réalisée sur 1 640, 1 738 et 1 842 échantillons au cours de chacune des trois prochaines années, respectivement.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur pour l'analyse d'ALK par IHC est de 17,21. Actuellement, le demandeur utilise le code 60151 figurant au *Répertoire* pour l'analyse d'ALK par IHC. La valeur pondérée est de 19,7.
- Les coûts relatifs aux traitements ne sont pas pris en compte dans cet avis puisque les patients atteints de CPNPC métastatique bénéficient déjà du dépistage d'ALK et ont donc déjà accès à la thérapie ciblée. Seuls les coûts liés aux analyses d'ALK en IHC seront considérés.

Tableau 5 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* des analyses permettant de détecter la surexpression de la protéine ALK par IHC dans les CPNPC métastatiques au CHU de Québec, site IUCPQ

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base : Sans l'ajout de l'analyse ALK-IHC				
Analyses ALK-IHC	1 640	1 738	1 842	5 220
Coûts	32 308 \$	34 239 \$	36 287 \$	102 834 \$
Nouveau scénario : Avec l'ajout de l'analyse ALK-IHC				
Analyses ALK-IHC	1 640	1 738	1 842	5 220
Coûts	28 224 \$	29 911 \$	31 701 \$	89 836 \$
Impact net	-4 084 \$	-4 328 \$	-4 586 \$	-12 998 \$
Analyses de sensibilité*	Pour 3 ans, réduction de coût la plus élevée			-14 298 \$
	Pour 3 ans, réduction de coût la plus faible			-11 700 \$

* Les coûts présentés en analyses de sensibilité considèrent une variation du nombre d'analyses de 10 %.

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant de détecter la surexpression de la protéine ALK par IHC dans les CPNPC métastatiques pourrait générer une réduction de coût d'environ 4 000 \$ à 4 500 \$ par année pour les besoins actuels de l'IUCPQ. Cela est attribuable à une diminution de la valeur pondérée par rapport à la situation actuelle.

7. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Enjeu administratif

L'attribution d'un code spécifique à l'IHC pour ALK dans le *Répertoire* permettrait un suivi de la volumétrie, à ce jour impossible pour cette analyse. Toutefois, la complexité associée à l'attribution d'un code spécifique à chaque nouvelle analyse d'IHC pourrait constituer un enjeu de gestion pour le MSSS.

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

Guide de pratique clinique appuyé par une revue systématique

- Guide de pratique clinique publié conjointement par le CAP, l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) et l'Association for Molecular Pathology (AMP) [Lindeman *et al.*, 2018].

Ce guide recommande la détection d'ALK par IHC en guise d'alternative à l'analyse par FISH. Il ne fait aucune mention d'une confirmation de l'IHC par FISH.

Lignes directrices d'associations professionnelles

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Kalemkerian *et al.*, 2018]
Le panel d'expert de l'ASCO appuie la recommandation du CAP/IASLC/AMP en lien avec la détection d'ALK par IHC comme une alternative à l'analyse par FISH, sans préciser si les résultats d'IHC doivent être confirmés par FISH.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2018]
La détection des réarrangements d'ALK est recommandée, mais la méthode à privilégier n'est pas déterminée clairement. Le FISH est la méthode de référence pour détecter les réarrangements du gène *ALK*. L'IHC peut s'avérer une bonne méthode de détection sans nécessiter de confirmation par FISH. Cependant, la confirmation d'un résultat obtenu par IHC est encouragée. Le séquençage de nouvelle génération et la PCR en temps réel constituent d'autres avenues pour l'analyse d'ALK.
- Lung Cancer Canada (LCC) [Melosky *et al.*, 2018]
Un groupe d'experts en oncologie thoracique recommande la détection d'ALK chez les patients présentant un CPNPC de stade avancé dès le diagnostic. Le guide du LCC cite l'étude CALK et préconise la détection d'ALK en IHC, suivi d'une confirmation par FISH pour les résultats faibles ou équivoques.

9. RECOMMANDATION DE L'INESSS

Analyse ALK-IHC

La recommandation de l'INESSS

Considérant qu'il s'agit d'une demande de désignation complémentaire pour une analyse déjà au *Répertoire*, les données de validation analytique ont été jugées :

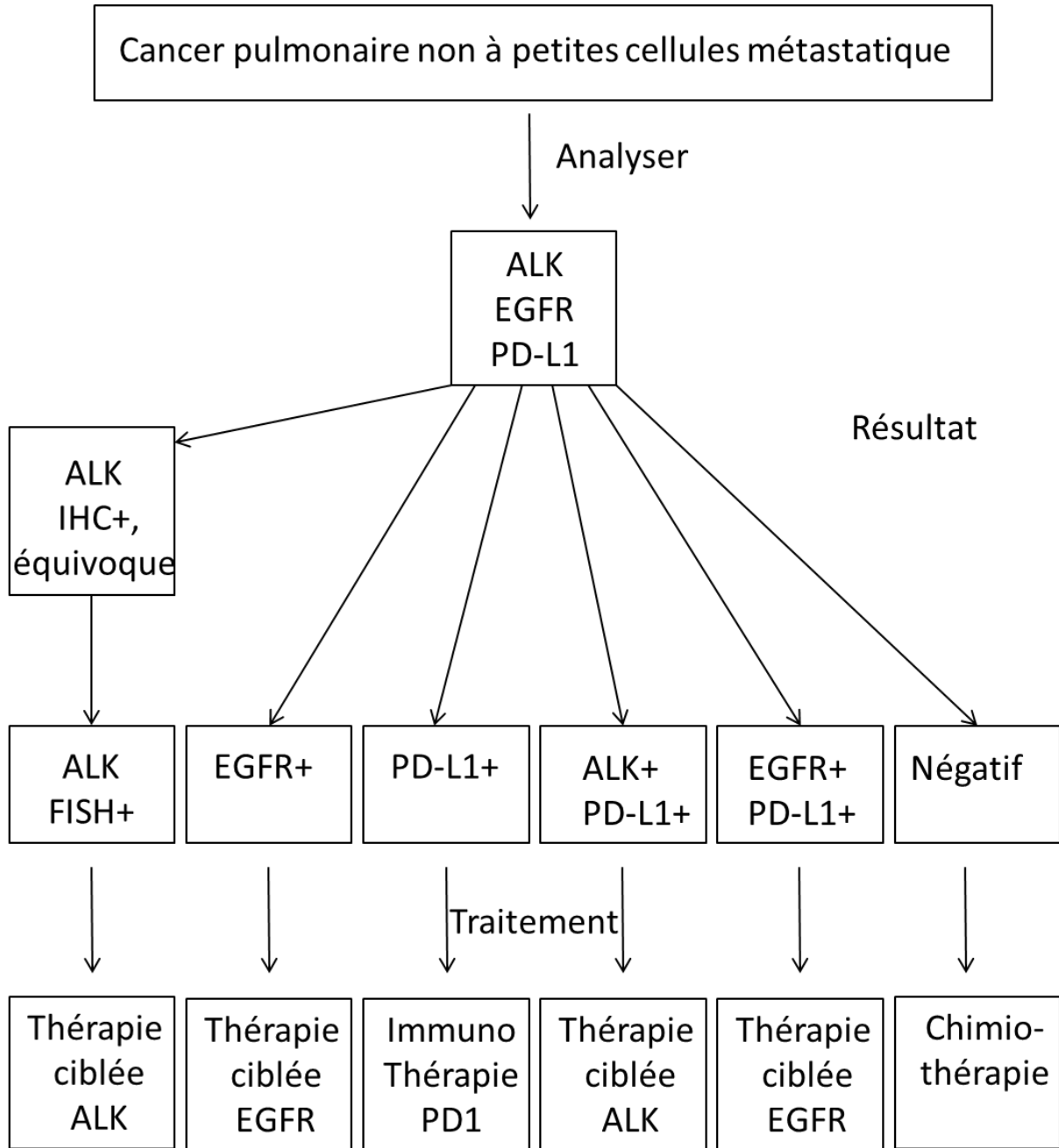
- ☒ Complètes
- ☐ Incomplètes

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ L'utilité clinique de l'analyse est reconnue.
- ✓ Les données de validation analytique ont été jugées suffisantes.

ANNEXE A

Algorithme clinique de diagnostic et de traitement



Source : Tiré des informations fournies par le demandeur.

RÉFÉRENCES

- Cancer Genome Atlas Research Network (CGARN). Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511(7511):543-50.
- Cutz JC, Craddock KJ, Torlakovic E, Brandao G, Carter RF, Bigras G, et al. Canadian anaplastic lymphoma kinase study: A model for multicenter standardization and optimization of ALK testing in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9(9):1255-63.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie dans le cancer du poumon non à petites cellules. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Juin_2017/04-Expression-proteine-PD-L1-immunohistochimie.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Xalkori^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions. Québec, Qc : INESSS; 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2016/Xalkori_2015_10_cav.pdf.
- 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.
- McLeer-Florin A, Moro-Sibilot D, Melis A, Salameire D, Lefebvre C, Ceccaldi F, et al. Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in a routine practice: A French study. *J Thorac Oncol* 2012;7(2):348-54.
- Melosky B, Blais N, Cheema P, Couture C, Juergens R, Kamel-Reid S, et al. Standardizing biomarker testing for Canadian patients with advanced lung cancer. *Curr Oncol* 2018;25(1):73-82.

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer. Version 3.2018. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2018. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Lee HJ, Lee CT, et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: Correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol* 2011;6(3):466-72.
- Park HS, Lee JK, Kim DW, Kulig K, Kim TM, Lee SH, et al. Immunohistochemical screening for anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2012;77(2):288-92.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
- Savic S, Bode B, Diebold J, Tosoni I, Barascud A, Baschiera B, et al. Detection of ALK-positive non-small-cell lung cancers on cytological specimens: High accuracy of immunocytochemistry with the 5A4 clone. *J Thorac Oncol* 2013;8(8):1004-11.
- Selinger CI, Rogers TM, Russell PA, O'Toole S, Yip P, Wright GM, et al. Testing for ALK rearrangement in lung adenocarcinoma: A multicenter comparison of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization. *Mod Pathol* 2013;26(12):1545-53.
- Sholl LM, Weremowicz S, Gray SW, Wong KK, Chirieac LR, Lindeman NI, Hornick JL. Combined use of ALK immunohistochemistry and FISH for optimal detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol* 2013;8(3):322-8.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561-6.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.

**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

