

Analyse d'*ALK* par hybridation *in situ*
en fluorescence

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 hybridation *in situ* en fluorescence

(RÉFÉRENCE – 2018.03.007V)

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 hybridation <i>in situ</i> en fluorescence (FISH)
Demandeur	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) – Université Laval.
Nom et objectif de l'analyse	Confirmer la présence d'un réarrangement du gène <i>ALK</i> par FISH chez les patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique dont l'analyse d'ALK par immunohistochimie (IHC) s'est avérée positive.
Situation actuelle	Cette analyse est déjà réalisée au Québec depuis quelques années. Toutefois, elle ne possède pas de code unique dans le <i>Répertoire</i> .
Nombre d'analyses prévues	Le centre demandeur estime devoir effectuer environ 40 confirmations par FISH 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 FISH montre une concordance de 100 % avec l'analyse par IHC utilisée comme référence.
Impact budgétaire	L'ajout des analyses au <i>Répertoire</i> pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 6 800 \$ 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'utilisation d'une sonde non homologuée et de réactifs maison, alors qu'une trousse homologuée est disponible constitue un enjeu. Le demandeur affirme que, de plus en plus, ce ne sont plus les cas positifs ou équivoques qui sont confirmés par FISH, mais seulement les cas équivoques.

3. ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

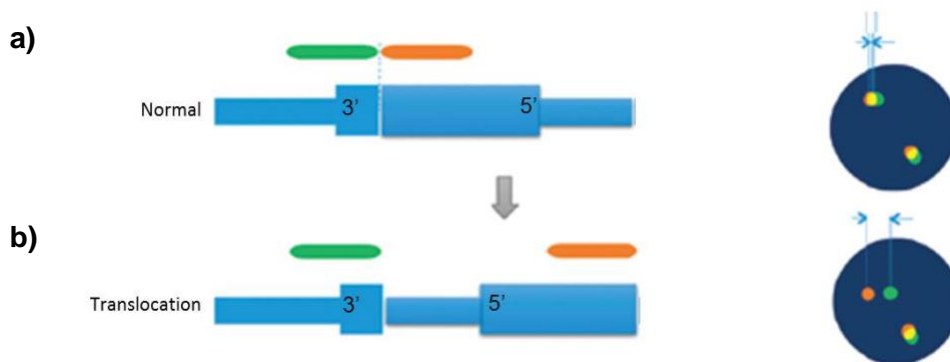
3.1. Nom et objectifs de l'analyse

ALK-FISH

Confirmer la présence d'un réarrangement du gène *Anaplastic Lymphoma Kinase* (*ALK*) en utilisant la technique d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH, de l'anglais *fluorescence in situ hybridization*) chez les patients présentant un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) métastatique dont la détection par immunohistochimie (IHC) est positive ou équivoque.

3.2. Description de la méthode

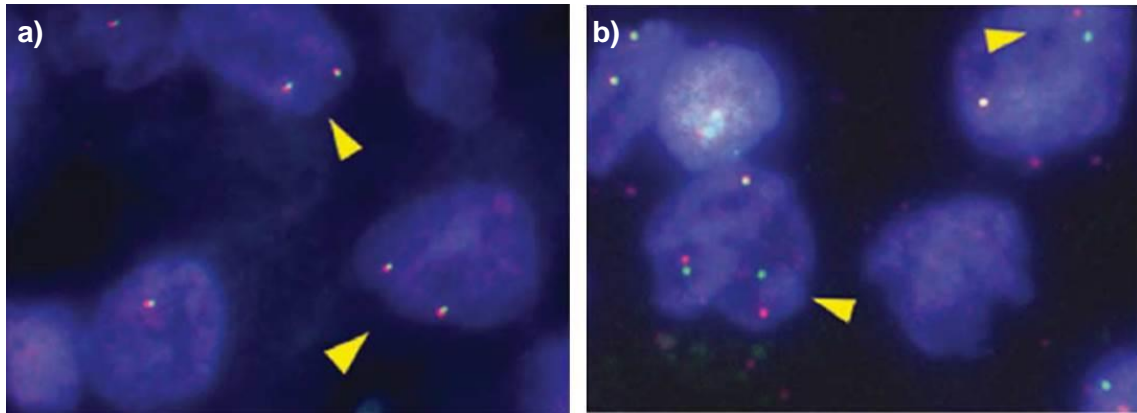
Les résultats positifs ou équivoques en IHC sont confirmés par FISH. Les réarrangements du gène *ALK* se traduisent par une translocation de type point de bris (*break-apart*), comme détecté par l'analyse FISH utilisée par le demandeur (figure 1).



Source : Schéma tiré et adapté du site Web d'Agilent Technologies, <https://www.agilent.com/>

Figure 1 Translocation dans le gène *ALK* visualisée par FISH. a) aucun réarrangement : deux signaux de fusion (patron normal), b) réarrangement positif : un signal de fusion et deux signaux distincts correspondant aux extrémités 3' et 5' (patron typique de translocation).

Le FISH permet d'évaluer qualitativement, à l'aide d'une sonde fluorescente, le pourcentage des cellules tumorales ayant subi une translocation dans le gène *ALK* grâce à la stratégie par point de bris (*break-apart*). Une translocation peut générer deux types de patrons : le patron typique *break-apart* où un signal de fusion et deux signaux distincts correspondant aux extrémités 3' et 5' sont observés (figure 1b et 2b), et un patron atypique où on observe un signal émanant de l'extrémité 3', accompagné d'un signal de fusion ainsi qu'un signal de l'extrémité 3' sans signal de fusion.



Source : Selinger *et al.*, 2013.

Figure 2 Exemple de réarrangement du gène *ALK* par FISH. a) aucun réarrangement : deux signaux de fusion (patron normal), b) réarrangement positif : un signal de fusion et deux signaux distincts correspondant aux extrémités 3' et 5' (patron typique de translocation).

Les échantillons sont considérés comme positifs lorsqu'un réarrangement est observé dans plus de 15 % des cellules tumorales analysées par FISH [Selinger *et al.*, 2013].

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 cas positifs ou équivoques en IHC seront testés par FISH pour confirmer la présence d'un réarrangement du gène *ALK*.

Les résultats pour 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 une sonde point de bris pour ALK (SureFISH ALK, ROS1 and RET) de la compagnie Agilent Technologies et des réactifs maison sont utilisés pour la détection de la fluorescence.

3.5. Homologation

Cette analyse et les technologies utilisées n'ont fait l'objet d'aucune homologation par Santé Canada ou la Food and Drug Administration (FDA).

3.6. Valeur pondérée : 156,98

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 pémétréxed (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 du gène *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. Considérant un taux de positivité d'environ 2,5 % pour *ALK* dans la population canadienne atteinte d'un CPNPC, le demandeur prévoit devoir confirmer l'analyse d'environ 40 spécimens par FISH par année.

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 des réarrangements du gène *ALK* par FISH est un test déjà réalisé dans le laboratoire du centre demandeur ainsi que dans d'autres centres québécois depuis quelques années. Toutefois, l'analyse de confirmation par FISH ne possède 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 90000 des procédures non répertoriées (PNR) du *Répertoire* pour la confirmation par FISH (valeur pondérée : 0,00).

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 du FISH en 4 jours ouvrables.

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 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

Une étude rapportant la performance analytique du FISH réalisée avec la sonde SureFISH ALK, ROS1 and RET (compagnie Agilent Technologies) a été repérée. Takeda et ses collaborateurs [2017] ont analysé par FISH 21 échantillons provenant de patients présentant un CPNPC ALK-positif avec la sonde SureFISH et avec la trousse Vysis^{MC} ALK Break (Abbott Laboratories). Les auteurs ont montré une concordance de 100 % entre les résultats.

5.5. Données fournies par le demandeur

Étude CALK

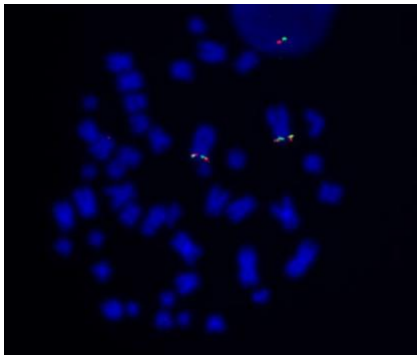
Le centre demandeur a participé à l'étude pancanadienne multicentrique CALK (*Canadian Anaplastic Lymphoma Kinase*) [Cutz *et al.*, 2014]. Cette étude avait comme objectif de développer une méthode standardisée et optimisée afin de favoriser l'implantation de la détection et de la confirmation des réarrangements 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. La trousse Vysis^{MC} ALK Break (Abbott Laboratories) a été utilisée pour les expériences de FISH.

Données de validation du demandeur

Le demandeur a fourni des éléments de validation de la technique de FISH utilisée pour la détection des réarrangements du gène *ALK* dans le CPNPC.

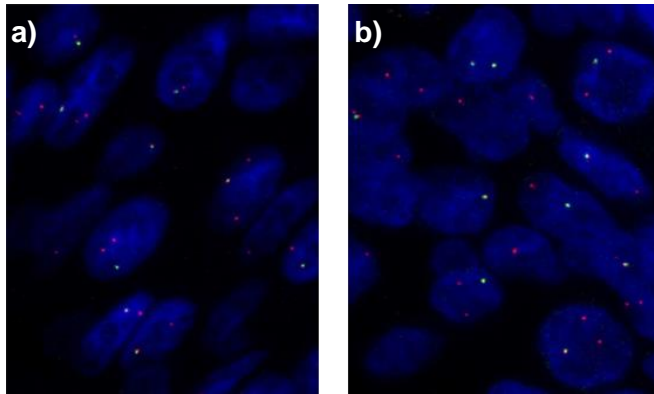
Le demandeur a vérifié que la sonde SureFISH ALK (Agilent Technologies) s'hybride sur le chromosome 2 sur préparation en métaphase (figure 3).



Source : Tiré des données fournies par le demandeur.

Figure 3 Localisation de la sonde SureFISH ALK.

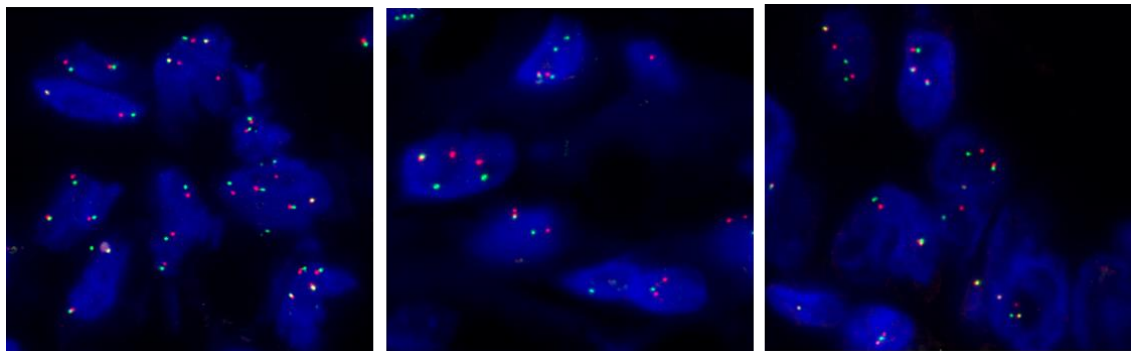
La sonde SureFISH ALK, ROS1 and RET (Agilent Technologies) a été comparée à la trousse Vysis^{MC} ALK Break (Abbott Laboratories). Les résultats montrent que les signaux des deux sondes ont une intensité au moins égale (figure 4).



Source : Tiré des données fournies par le demandeur.

Figure 4 Comparaison des sondes. a) Sonde Vysis^{MC} ALK Break, b) Sonde SureFISH ALK.

Des résultats de FISH avec la sonde SureFISH ALK obtenus avec 3 échantillons connus positifs pour un réarrangement du gène *ALK* montrant un signal point de bris (*break-apart*) sont présentés à la figure 5.



Source : Tiré des données fournies par le demandeur.

Figure 5 Exemples de réarrangements montrant un signal point de bris (*break-apart*) pour 3 échantillons ALK-positifs.

Des résultats obtenus avec des échantillons présentant une expression élevée ou équivoque de la protéine ALK en IHC ont été confirmés par FISH et sont présentés dans le tableau 4. Une concordance de 100 % est observée.

Tableau 4 Résultats du FISH avec la sonde SureFISH comparés à l'IHC pour ALK

ÉCHANTILLONS SÉLECTIONNÉS		LECTURE DU FISH		EXPLICATION
DESCRIPTION	NOMBRE	RÉSULTAT	NOMBRE	
IHC positive	16	Positif	12	s. o.
		Indéterminé	3	Absence de cellules tumorales
		Indéterminé	1	Aucun marquage de la zone tumorale
IHC équivoque	9	Négatif	8	s. o.
		Indéterminé	1	Absence de matériel résiduel
Sélection aléatoire	14	Négatif	13	s. o.
		Indéterminé	1	Absence de cellules tumorales résiduelles

Source : Tiré des données fournies par le demandeur.

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

Les résultats d'une participation à un contrôle de qualité externe sont présentés à la figure 6. Le laboratoire du demandeur correspond au Lab ID 146 (le Core 2 était incomplet).

Lab ID/ Core	107	111	115	123	125	137	146	186	191	202	211	R1
1	P	P	U	P	N	P	P	U	P	P	U	P
2	P	P	P	U	P	P	U	P	U	P	U	P
3	P	P	U	P	U	P	P	U	P	P	P	P
4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	U	N
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	U	N

Source : Tiré des données fournies par le demandeur.

Figure 6 Résultats d'une participation à un contrôle de qualité externe.

Des résultats de reproductibilité et de répétabilité par FISH ont été obtenus sur un échantillon positif testé en triplicata lors d'une même procédure ainsi que lors de trois procédures réalisées en trois jours distincts par deux techniciens différents (figure 7). Les résultats ont été analysés par deux lecteurs.

FISH ALK H08- 2061-F15	Inter-essai			Intra-essai
	Technicien 1		Technicien 2	
	lame #1 – Jour 1	lame #2 – Jour 2	lame #3– Jour 3	
Lecteur 1	Positif (66%)	Positif (70%)	Positif (66%)	
Lecteur 2	Positif (72%)	Positif (74%)	Positif (64%)	
			lame #4– Jour 3	
Lecteur 1			Positif (70%)	
Lecteur 2			Positif (74%)	
			lame #5– Jour 3	
Lecteur 1			Positif (68%)	
Lecteur 2			Positif (68%)	

Figure 7 Données de reproductibilité et de répétabilité.

Les expériences inter-essai (reproductibilité) montrent une positivité des cellules tumorales variant de 66 à 74 %. Les expériences intra-essai (répétabilité) montrent que la positivité des cellules tumorales varie de 64 à 74 %.

6. IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant de confirmer par FISH un réarrangement du gène *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 cette analyse 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.
- En considérant une fréquence de positivité de 2,5 % pour un réarrangement du gène *ALK*, le demandeur estime que 40, 43 et 46 analyses par FISH seraient réalisées au cours de chacune des trois prochaines années, respectivement.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur pour les analyses par FISH est de 156,98. Le coût de ces analyses est actuellement pris en charge par le laboratoire.

- Un code PNR (procédure non répertoriée) est utilisé pour l'analyse d'ALK par FISH, dont la VP est de 0.
- Les coûts relatifs aux traitements ne sont pas pris en compte dans cet avis puisque les patients avec 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 par FISH seront considérés.

Tableau 5 Coûts liés à l'introduction au Répertoire des analyses permettant de détecter les réarrangements du gène ALK par FISH 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 FISH				
Analyses ALK-FISH	41	43	46	130
Coûts*	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Nouveau scénario : Avec l'ajout de l'analyse ALK-FISH				
Analyses ALK-FISH	41	43	46	130
Coûts	6 436 \$	6 750 \$	7 221 \$	20 407 \$
Impact net	6 436 \$	6 750 \$	7 221 \$	20 407 \$
Analyses de sensibilité†	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			18 367 \$
	Pour 3 ans, coût les plus élevés			22 605 \$

* Coût présentés ici selon la perspective du MSSS. Ces coûts, évalués à 6 400 \$ pour la première année, sont actuellement assumés par le laboratoire demandeur.

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

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant de confirmer les réarrangements du gène ALK par FISH dans les CPNPC métastatiques pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 6 800 \$ par année pour les besoins actuels de l'IUCPQ.

7. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Enjeux techniques

L'utilisation d'une sonde non homologuée et de réactifs maison, alors qu'une trousse homologuée est disponible constitue un enjeu.

Le demandeur souligne que, de plus en plus, ce ne sont plus les cas positifs et équivoques qui sont confirmés en FISH, mais seulement les cas équivoques. Cela contribue à réduire le nombre d'analyses par FISH.

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, suivie d'une confirmation par FISH pour les résultats faibles ou équivoques.

9. RECOMMANDATION DE L'INESSS

Analyse ALK-FISH

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:

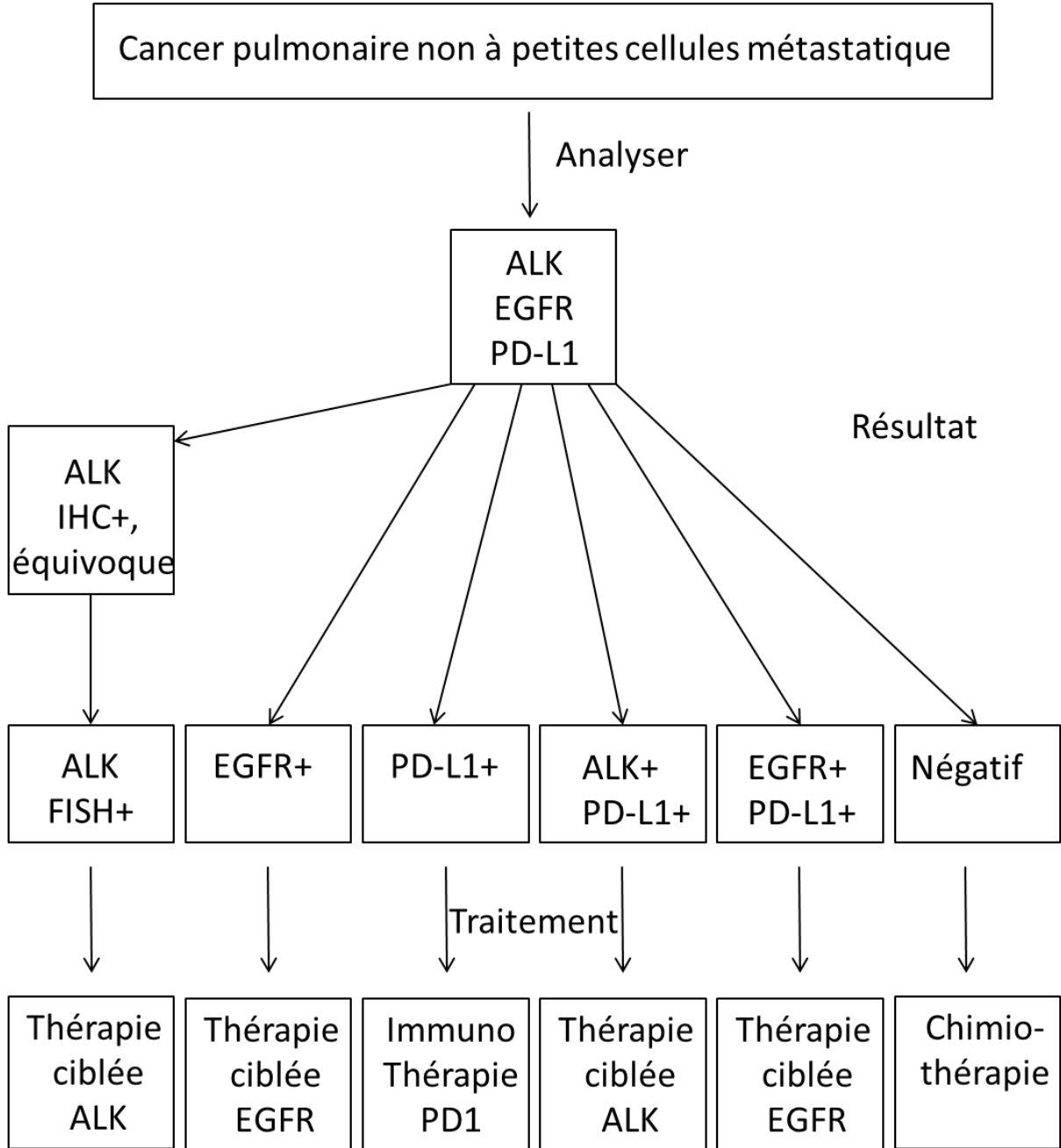
- Complètes
- Incomplètes

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ L'utilité clinique de l'analyse est reconnue.
- ✓ Le laboratoire demandeur doit produire un plan de validation détaillé en s'appuyant sur la norme CSA Z 316.8-F18 et le faire approuver par l'INESSS.
- ✓ L'INESSS recommande que la désignation soit conditionnelle à la production des données de validation analytique pré spécifiées par le plan de validation.

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/A_vis_au_ministre/Fevrier_2016/Xalkori_2015_10_cav.pdf.
- Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leigh 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- Takeda M, Kasai T, Shimizu S, Kitaichi M, Kojima K, Nagoya A, et al. Assessment of ALK gene rearrangement in lung cancer using a new rapid automated SureFISH (Dako Omnis) assay. *J Clin Pathol* 2017;70(8):712-4.

**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

