

Analyse de ROS1 par immunohistochimie (IHC)

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 DE ROS1 PAR IMMUNOHISTOCHEMIE (IHC) (RÉFÉRENCE - 2018.02.001)

Avis d'évaluation

1. INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 Demandeur : CHU de Québec (site IUCPQ-UL)

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.

Conflit d'intérêts

Le D^r François Rousseau 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, l'expert consulté est :

- D^r Benoit Samson, hémato-oncologue, Hôpital Charles-Le Moyne

2 RÉSUMÉ

Analyse de ROS1 par immunohistochimie (IHC)	
Demandeur	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) – Université Laval.
Nom et objectif de l'analyse	L'analyse de ROS1 par IHC a pour objectif de détecter les réarrangements du gène <i>ROS1</i> , en évaluant l'expression de la protéine ROS1 chez les patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) avec composante d'adénocarcinome localement avancé ou métastatique.
Contexte de la demande	Cette analyse est un test compagnon qui permet de cerner les patients susceptibles de répondre au crizotinib, un médicament homologué par Santé Canada. Or, le crizotinib n'a pas été évalué par l'INESSS pour cette indication et n'est pas inscrit sur les Listes. Bien que la détection des réarrangements du gène <i>ROS1</i> ne soit pas effectuée de routine au Québec, le centre demandeur affirme qu'il envoie annuellement à des laboratoires situés à l'extérieur du Québec environ dix échantillons pour recherche de réarrangements de <i>ROS1</i> . Le centre demandeur propose d'intégrer l'analyse de ROS1 par IHC dans un algorithme incluant déjà d'autres biomarqueurs du CPNPC (<i>ALK</i> , <i>EGFR</i> et <i>PD-L1</i>).
Données publiées	Quatorze (14) études évaluant la performance de détection des réarrangements de <i>ROS1</i> par l'anticorps D4D6 en IHC rapportent une sensibilité variant de 88 à 100 % et une spécificité variant de 57 à 100 %.
Positions d'organismes d'intérêt	Les guides de pratique du College of American Pathologists (CAP), de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), de l'Association for Molecular Pathology (AMP), de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) ainsi que les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), du Cancer Care Ontario (CCO) et du Lung Cancer Canada (LLC) recommandent l'analyse de ROS1 chez tous les patients ayant un CPNPC avec composante d'adénocarcinome.
Impact budgétaire	L'ajout de cette analyse au <i>Répertoire</i> pourrait générer des coûts annuels supplémentaires d'environ 710 000 \$ dans l'ensemble du Québec.
Enjeux particuliers	Parmi les enjeux associés à cette analyse, on retrouve : <ul style="list-style-type: none"> • L'impact de l'analyse sur le choix du traitement des patients ayant un CPNPC avec composante d'adénocarcinome sans réarrangements du gène <i>ALK</i> ni mutations du gène <i>EGFR</i>. • L'accessibilité au crizotinib (médicament associé à la présente analyse).
Recommandation	L'INESSS recommande l'introduction de l'analyse au <i>Répertoire</i> conditionnellement à l'inscription du crizotinib sur les Listes.

3 INTRODUCTION

3.1 Contexte clinique de l'évaluation

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 auraient été diagnostiqués et que 6 700 personnes seraient décédées des suites de cette maladie. Le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) représente environ 85 % des cas de cancer du poumon et environ 25 % de ceux-ci sont de type histologique épidermoïde. La majorité des patients atteints d'un CPNPC à un stade localement avancé ou métastatique (stades 3 ou 4) ne sont pas admissibles à la chirurgie et, jusqu'à récemment, le pronostic de survie à 5 ans était de 1 à 7 %¹.

Plusieurs biomarqueurs moléculaires ont été décelés chez les patients souffrant de CPNPC avec composante d'adénocarcinome [CGARN, 2014]. La détection de certains d'entre eux permet aux patients de bénéficier de thérapies ciblées. Les biomarqueurs pour lesquels il existe une thérapie ciblée sont mentionnés dans le tableau 1.

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

BIOMARQUEUR	ALTÉRATION	FRÉQUENCE (%)	THÉRAPIE APPROUVÉE	
			CANADA	QUÉBEC
EGFR	Mutations L858R et del19	10-15 %	géfitinib, afatinib, osimertinib, erlotinib	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, alectinib
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 %	dabrafénib/ tramétinib	
ROS1	Réarrangements géniques	1-2 %	crizotinib	

Sources : Melosky *et al.*, 2018; NCCN, 2018; Reck *et al.*, 2016 et les données de l'INESSS.
Abréviations : ALK : *Anaplastic Lymphoma Kinase*; BRAF : B-Raf proto-oncogène; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; PD-L1 : De l'anglais *Programmed death-ligand 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].

ROS1 fait partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase et possède une grande homologie de séquence et de fonction avec *ALK*. Des réarrangements géniques dans le gène *ROS1* créent des protéines de fusion dans lesquelles le domaine tyrosine kinase de *ROS1* devient actif de manière constitutive, ce qui favorise la prolifération cellulaire tumorale [Rikova *et al.*, 2007]. On estime que 1 à 2 % des CPNPC avec composante d'adénocarcinome présentent des réarrangements du gène *ROS1* [Gainor et Shaw, 2013].

3.2 Objectif de l'analyse proposée

L'analyse de l'expression de la protéine *ROS1* par immunohistochimie (IHC) a pour objectif de détecter la présence d'un réarrangement du gène *ROS1*. Il s'agit d'un test compagnon qui permet de déterminer, parmi les patients atteints d'un CPNPC avec composante d'adénocarcinome localement avancé ou métastatique, ceux qui seraient susceptibles de répondre à Xalkori^{MC} (crizotinib), un médicament homologué par Santé Canada.

3.3 Avantages allégués par le demandeur de l'analyse proposée (promesse de valeur)

Selon le demandeur, l'introduction de l'analyse de *ROS1* par IHC permettra la détection rapide des cas positifs dans la population desservie; les patients ainsi déterminés pourraient obtenir un traitement par thérapie ciblée plutôt qu'une chimiothérapie conventionnelle.

3.4 Contexte de la demande

La détection des réarrangements du gène *ROS1* n'est pas effectuée de routine actuellement au Québec. Le centre demandeur, qui traite les patients atteints de CPNPC du centre et de l'est du Québec, propose de l'intégrer à son algorithme diagnostique (annexe A), qui inclut déjà la détection des biomarqueurs *ALK*, *EGFR* et *PD-L1*.

Le laboratoire demandeur mentionne qu'il envoie annuellement à des laboratoires situés à l'extérieur du Québec environ dix échantillons pour détection et confirmation d'un réarrangement de *ROS1*. Les frais engendrés par ces analyses sont pris en charge par les centres référents eux-mêmes, par compassion envers leurs patients².

Selon l'Avis de conformité de Santé Canada, le crizotinib peut être administré aux patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec un réarrangement du gène *ALK* ou *ROS1* démontré.

² Informations obtenues lors d'une conférence téléphonique avec D^{re} Martine Périgny, anatomopathologiste au CHU de Québec-Hôtel-Dieu de Québec, et les D^{rs} Christian Couture et Patrice Desmeules, anatomopathologistes à l'IUCPQ – Université Laval, le 11 septembre 2018.

Au Québec, en octobre 2015, l'INESSS a recommandé au ministre de la Santé et des Services sociaux d'ajouter une indication reconnue à Xalkori^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de première intention chez les personnes atteintes d'un CPNPC localement avancé ou métastatique et qui présentent la mutation du gène *ALK* [INESSS, 2015]. Concernant l'indication de Xalkori^{MC} pour les patients présentant un réarrangement du gène *ROS1*, le fabricant (Pfizer) n'a pas encore présenté de demande à l'INESSS. Or, le médicament n'est pas inscrit sur les listes pour le traitement des patients ayant un CPNPC présentant un réarrangement du gène *ROS1*.

4 PRÉCISIONS CONCERNANT L'ANALYSE

4.1 Description de la méthode

La détection consiste en une IHC permettant d'évaluer qualitativement l'intensité du marquage généré par l'anticorps dirigé contre ROS1. Typiquement, une IHC positive montre de fines granules cytoplasmiques [Bubendorf *et al.*, 2016; Yoshida *et al.*, 2014].

Les résultats positifs en IHC doivent ensuite être confirmés par une analyse moléculaire ou cytogénétique [Bubendorf *et al.*, 2016; Yoshida *et al.*, 2013].

4.2 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Le prélèvement de la biopsie et l'inclusion en paraffine seront effectués par les laboratoires des centres référents. Par la suite, le bloc de paraffine sera acheminé au laboratoire d'anatomopathologie et de cytologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) – Université Laval.

Le bloc y sera découpé en lames non colorées pour les analyses d'ALK, PD-L1 et ROS1, puis une extraction d'ADN sera effectuée pour l'analyse d'EGFR. Dès que l'interprétation de l'analyse d'ALK et d'EGFR sera terminée, l'analyse de ROS1 par IHC sera réalisée uniquement sur les spécimens qui présentent une absence de réarrangement du gène *ALK* et de mutation du gène *EGFR*.

Advenant le cas où la quantité de tissu prélevée chez le patient ne permettrait pas d'établir sans équivoque la présence d'une composante d'adénocarcinome ou d'exclure un cancer épidermoïde, l'analyse de ROS1 par IHC sera effectuée.

Les résultats seront interprétés par une équipe de cinq anatomopathologistes spécialisés en pathologie pulmonaire, puis seront colligés à l'intérieur d'un rapport incluant les résultats des analyses pour ALK, EGFR, ROS1 et PD-L1, qui sera acheminé au clinicien requérant.

Le délai de réponse prévu pour les analyses de ROS1 (détection et confirmation) est de 5 jours ouvrables.

4.3 Société ou concepteur

Il s'agit d'une analyse maison. Le centre demandeur utilise l'anticorps ROS1 (clone D4D6^{MC}) de la compagnie Cell Signaling Technology^{MC}, le seul anticorps commercialisé, et la trousse de détection EnVision FLEX de la compagnie Agilent Technologies (Dako).

4.4 Homologation

Cette analyse et les technologies utilisées n'ont pas été homologuées par Santé Canada ni par la Food and Drug Administration (FDA).

4.5 Valeur pondérée : 167,01

Le protocole du consortium canadien utilise l'anticorps ROS1 à une dilution 1:20, ce qui contribue aux coûts élevés de l'analyse. Le demandeur prévoit faire diminuer les coûts inhérents à l'analyse par IHC en optimisant sa méthode. Par ailleurs, la venue sur le marché d'un deuxième anticorps ROS1 provenant d'une autre compagnie est attendue pour l'automne³.

4.6 Nombre d'analyses prévues et de patients visés

Le centre demandeur estime recevoir un peu moins de la moitié de toutes les demandes d'analyses de cancer pulmonaire du Québec. En 2017, il a réalisé 2 145 analyses pour les biomarqueurs du cancer du poumon. De ces analyses, 1 659 consistaient en une recherche de réarrangement d'*ALK* par IHC. Considérant un taux de positivité de 2 % pour *ALK* et de 10 % pour *EGFR*, et vu que le demandeur propose d'effectuer uniquement l'IHC de ROS1 sur les échantillons exempts de réarrangement du gène *ALK* et de mutation du gène *EGFR*, il prévoit devoir procéder à 1 460 analyses de ROS1.

4.7 Données médico administratives

Cette analyse ne figure pas au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, ci-après nommé *Répertoire*.

4.8 Assurance qualité

Le laboratoire du demandeur ne participe à aucun programme de contrôle de qualité externe pour l'analyse de ROS1.

Toutefois, une étude pancanadienne (CROS pour Canadian ROS1), regroupant 14 centres à travers le pays et à laquelle le laboratoire du demandeur participe, est en cours de validation d'une IHC visant à analyser ROS1 dans des spécimens issus de CPNPC.

³ Informations obtenues lors d'une conférence téléphonique avec D^{re} Martine Périgny, anatomopathologiste au CHU de Québec-Hôtel-Dieu de Québec, et les D^{rs} Christian Couture et Patrice Desmeules, anatomopathologistes à l'IUCPQ – Université Laval, le 11 septembre 2018.

5 Données publiées

5.1 Validité analytique

Quatorze (14) études comparant la performance de détection de ROS1 par l'anticorps D4D6 en IHC avec le FISH ou la PCR comme comparateur ont été retenues (tableau 2).

TABLEAU 2 Performance de l'anticorps ROS1 D4D6 en IHC sur des biopsies d'adénocarcinomes

ÉTUDE N ÉCHANTILLONS	CRITÈRE DE POSITIVITÉ SCORE-H (%) OU INTENSITÉ (1+, 2+, 3+)	SENSIBILITÉ (%)	SPÉCIFICITÉ (%)	COMPARATEUR
Sholl <i>et al.</i> , 2013 n = 218	≥ 2 + ≥ 3 +	100 87,5	92 98	FISH
Cha <i>et al.</i> , 2014 Cohorte rétrospective n = 219	≥ 100 % ≥ 75 % ≥ 2 +, 3 +	100 100 100	99,1 98,6 98,1	FISH
Cha <i>et al.</i> , 2014 Cohorte prospective n = 111	≥ 100 % ≥ 75 % ≥ 2 +, 3 +	100 100 100	95,3 93,4 88,7	FISH
Mescam-Mancini <i>et al.</i> , 2014 n = 121	≥ 2 +	100	96,9	FISH
Yoshida <i>et al.</i> , 2014 n = 270	≥ 150 % ≥ 100 % ≥ 75 %	94 94 94	98 92 90	FISH et PCR
Boyle <i>et al.</i> , 2015 n = 33	≥ 100 %	100	100	FISH et PCR
Rogers <i>et al.</i> , 2015 n = 322	≥ 1 +	33,3	99,7	FISH
Shan <i>et al.</i> , 2015 n = 60	≥ 1 +	100	93,6	FISH et PCR
Cao <i>et al.</i> , 2016 n = 183	≥ 1 +	100	96,7	FISH
Clave <i>et al.</i> , 2016 n = 282	≥ 3 +	100	87,5	FISH
Kao <i>et al.</i> , 2016 n = 205	≥ 1 +	100	100	FISH
Viola <i>et al.</i> , 2016 n = 39	≥ 100 %	100	83	FISH
Selinger <i>et al.</i> , 2017 n = 104	≥ 1 + ≥ 3 +	100 100	76 100	FISH
Su <i>et al.</i> , 2017 n = 57*	≥ 1 +	100	86	FISH et SNG
Zhao <i>et al.</i> , 2018 n = 1 638	≥ 150 %	100	57,4	FISH

Abréviations : FISH : Hybridation in situ en fluorescence; PCR : Réaction de polymérisation en chaîne.

* Les échantillons contiennent des biopsies d'adénocarcinomes et d'autres types de cancer.

Les résultats provenant de ces études rapportent une sensibilité variant de 88 % à 100 % (si on exclut la sensibilité de 33 % obtenue par Rogers et ses collaborateurs) et une spécificité variant de 57 % à 100 %.

La performance de l'anticorps est liée aux critères utilisés pour déterminer la positivité du marquage ROS1. En effet, la variabilité de la sensibilité et de la spécificité entre les études peut être en partie expliquée par la méthode utilisée comme critère de positivité. Certains auteurs utilisent le score-H⁴, qui consiste en une méthode d'évaluation du marquage des IHC [Yoshida *et al.*, 2014], alors que d'autres préfèrent l'intensité du marquage en tant que tel (0, 1 +, 2 +, 3 +).

6 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 College of American Pathologists (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 l'analyse de ROS1 chez tous les patients présentant un adénocarcinome pulmonaire de stade avancé, sans égard à leurs caractéristiques cliniques puisque les réarrangements de *ROS1* sont mutuellement exclusifs des altérations des autres gènes, notamment *EGFR*, *KRAS* et *ALK* (recommandation forte). Ce guide recommande également que la détection soit réalisée par IHC et qu'un résultat positif soit confirmé par une méthode moléculaire ou cytogénétique (consensus d'experts).

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Kalemkerian *et al.*, 2018]

Le panel d'expert de l'ASCO a déterminé que les recommandations du CAP/IASLC/AMP en lien avec la détection des biomarqueurs en cancer du poumon étaient claires, étayées et appuyées par les meilleures preuves scientifiques disponibles. L'ASCO approuve les recommandations du CAP concernant les réarrangements de *ROS1* sans autres modifications (consensus d'experts).

- European Society for Medical Oncology (ESMO) [Planchard *et al.*, 2018]

L'ESMO mentionne que l'analyse du réarrangement du gène *ROS1* devrait être systématiquement réalisée dans les CPNPC avancés [III,A]⁵. Bien que la détection de la translocation de *ROS1* par FISH demeure le standard, l'IHC pourrait être utilisée pour détecter un réarrangement [IV,A]⁶.

⁴ Le score-H se définit par l'intensité du marquage (caractérisé par 0, 1 +, 2 +, 3 +) multipliée par l'étendue du marquage (le nombre de cellules considérées comme positives en pourcentage). La valeur du Score-H varie de 0 à 300.

⁵ ESMO, III, A : selon des études de cohortes prospectives, niveau de preuve élevé avec un bénéfice clinique considérable, fortement recommandé.

⁶ ESMO, IV, A : selon des études de cohortes ou des études de cas-témoins, niveau de preuve élevé avec un bénéfice clinique considérable, fortement recommandé.

Lignes directrices d'associations professionnelles

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2018]

Les analyses d'IHC peuvent être utilisées comme approche de détection seulement en raison d'une spécificité faible pour les cas positifs. Les cas positifs en IHC devaient être confirmés avant d'envisager l'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase (recommandation non gradée).

- Cancer Care Ontario (CCO) [Ellis *et al.*, 2016]

Le CCO recommande que les patients ayant un CPNPC de stade avancé (stades 4 et 3B non admissibles à un traitement curatif) dont l'analyse pour les réarrangements de *ROS1* est positive soient traités en première intention par thérapie ciblée (recommandation non gradée). Ils mentionnent qu'aucune aide financière n'existe en Ontario pour couvrir les coûts engendrés par l'analyse de ROS1.

- Lung Cancer Canada (LCC) [Melosky *et al.*, 2018]

Le guide de pratique rédigé par un groupe d'experts formé par la LCC recommande l'analyse de ROS1 chez les patients présentant un CPNPC de stade avancé, dès le diagnostic (recommandation non gradée). Aucune méthode n'est préconisée.

7 DONNÉES FOURNIES PAR LE DEMANDEUR

Le demandeur a fourni des données de validation. Le tableau 3 montre les résultats des analyses ROS1 par IHC et par FISH concomitantes sur 17 échantillons d'adénocarcinomes pulmonaires fournis par un laboratoire central et sur 12 échantillons sélectionnés dans la banque de tumeurs de l'IUCPQ.

Tableau 3 Résultats des analyses ROS1 par IHC et par FISH concomitantes sur des échantillons d'adénocarcinomes pulmonaires

#Cas	Analyse IHC		Analyse FISH					Résultats attendus, laboratoire externe
	H-score	+/-	# cellules positives (compte sur 50 cellules rapporté sur 100)				positif (seuil ≥15%)	
			Lecteur 1	Lecteur 2	Relecture	moyenne (%)	+/-	
ValExt1	275	+	43	54	.	49	+	+
ValExt2	190	+	87	83	.	85	+	+
ValExt3	0	-	4	1	.	3	-	-
ValExt4	280	+	77	87	.	82	+	+
ValExt5	0	-	7	0	.	4	-	-
ValExt6	0	-	3	1	.	2	-	-
ValExt7	0	-	3	3	.	3	-	-
ValExt8	0	-	5	1	.	3	-	-
ValExt9	200	+	91	81	.	86	+	+
ValExt10	0	-	5	4	.	5	-	-
ValExt11	0	-	14	5	.	10	-	-
ValExt12	0	-	2	1	.	2	-	-
ValExt13	285	+	87	73	.	80	+	+
ValExt14	180	+	54	66	.	60	+	+
ValExt15	155	+	91	96	.	94	+	+
ValExt16	270	+	45	69	.	57	+	+
ValExt17	200	+	78	83	.	81	+	+
Intensité max +/-								
IUCPQ1	2+	+	40	22	.	31	+	.
IUCPQ2	2+	+	58	44	.	51	+	.
IUCPQ3	2+	+	30	25	.	28	+	.
IUCPQ4	2+	+	66	32	.	49	+	.
IUCPQ5	3+	+	18	16	.	17	+	.
IUCPQ6	3+	+	84	78	.	80	+	.
IUCPQ7	3+	+	46	32	.	39	+	.
IUCPQ8	3+	+	28	44	.	34	+	.
IUCPQ9	3+	+	12	16	16	15	+	.
IUCPQ10	3+	+	18	22	.	20	+	.
IUCPQ11	3+	+	22	16	.	19	+	.
IUCPQ12	3+	+	96	92	.	94	+	.

Note : La technique d'immunohistochimie a été effectuée sur plateforme Dako avec l'anticorps primaire ROS1 D4D6 de Cell Signalling Technologies avec dilution 1 :20. Le H-score est obtenu en additionnant les multiples de pourcentage de tumeur par l'intensité de marquage pour chaque degré d'intensité (0,1,2,3), pour un score maximal de 300.

Source : Tiré des documents fournis par le demandeur.

8 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du test permettant la détection des réarrangements de *ROS1* par IHC chez les patients atteints d'un CPNPC avec une composante d'adénocarcinome localement avancé ou métastatique (stade 3 ou 4). Cette analyse a pour objectif de détecter les tumeurs présentant un réarrangement du gène *ROS1* en vue de l'utilisation d'une thérapie ciblée. La confirmation des cas positifs doit être effectuée par FISH. Les coûts liés à ce test de confirmation sont présentés dans un autre avis de l'INESSS. Les coûts liés à l'analyse de *ROS1* par IHC sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective d'un laboratoire responsable de la réalisation de l'analyse. L'analyse porte 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 les tableaux 3 et 4. Les principales hypothèses émises aux fins de l'analyse sont les suivantes :

- Compte tenu du fait que les coûts de réalisation de l'analyse de *ROS1* par IHC sont jugés importants par le demandeur, les tests seraient d'abord effectués chez les patients sans réarrangement du gène *ALK* ni mutation du gène *EGFR*. Lorsque les procédures techniques seront optimisées (p. ex. dilution d'anticorps) et qu'un second anticorps sera offert, les coûts pourraient être de moindre ampleur et permettre l'analyse de *ROS1* simultanément à l'analyse d'*ALK*, *EGFR* et *PD-L1*.
- À l'initiative du demandeur, l'analyse proposée a fait l'objet d'envois hors Québec au cours de l'année dernière. Aucune donnée ne figure dans les registres du MSSS. Le coût unitaire de ces envois est évalué à 1 152,59 \$ par le demandeur. Advenant que l'analyse de confirmation par FISH ne soit pas réalisée lors de ces envois, un remboursement est effectué. Le rapatriement de ces envois hors Québec est prévu dès la première année suivant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*.
- Du 1er janvier au 31 décembre 2017, le laboratoire du CHU de Québec, site IUCPQ, a réalisé 1 659 analyses d'*ALK* par IHC. En s'appuyant sur ces données et en considérant une fréquence de positivité de 2 % pour le gène *ALK* et de 10 % pour le gène *EGFR*, le demandeur anticipe que l'analyse de *ROS1* par IHC serait réalisée sur 1 460 échantillons en testant uniquement les cas sans réarrangement du gène *ALK* ni mutation du gène *EGFR*.
- Une augmentation du nombre d'échantillons reçus pour analyse a récemment été constatée par le demandeur. Ainsi, 1 549 analyses de *ROS1* par IHC sont anticipées pour l'année 2018-2019.
- Le demandeur considère que ces analyses représenteraient près de la moitié de celles requises pour répondre à la demande de l'ensemble des établissements québécois. Ainsi, près de 4 000 analyses pourraient être requises annuellement au Québec.
- Ainsi, il est anticipé que 1 549, 1 642 et 1 740 analyses seraient réalisées au cours des trois prochaines années, respectivement, à l'IUCPQ. Au Québec, il est estimé que 4 000, 4 250 et 4 500 analyses seraient réalisées dans la même période.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur pour l'analyse de *ROS1* par IHC est de 167,01.

Tableau 3 Coûts liés à l'introduction au Répertoire de l'analyse permettant de détecter les réarrangements de *ROS1* par IHC dans les CPNPC avec composante d'adénocarcinome localement avancé ou métastatique – IUCPQ

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Analyses de ROS1 par IHC	1 549	1 642	1 740	4 931
Impact net	258 714 \$	274 247 \$	290 615 \$	823 576 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			411 788 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			1 209 058 \$

Tableau 4 Coûts liés à l'introduction au Répertoire de l'analyse permettant de détecter les réarrangements de *ROS1* par IHC dans les CPNPC avec composante d'adénocarcinome localement avancé ou métastatique – Québec

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Analyses de ROS1 par IHC	4 000	4 250	4 500	12 750
Impact net	668 080 \$	709 835 \$	751 590 \$	2 129 505 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			1 064 753 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			2 658 624 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse de ROS1 dans les CPNPC avec composante d'adénocarcinome localement avancé ou métastatique pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 275 000 \$ par année pour les besoins actuels de l'IUCPQ. Ces coûts sont estimés à 710 000 \$ pour l'ensemble du Québec.

9 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Plusieurs enjeux associés à l'analyse proposée ont été soulevés et considérés lors de la formulation de la recommandation :

- L'impact potentiel de l'analyse sur le choix du traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avec composante d'adénocarcinome négatif pour les gènes *EGFR* et *ALK*. En effet, l'analyse pourrait permettre de déterminer les patients admissibles à une thérapie ciblée, plutôt que de les diriger vers une chimiothérapie conventionnelle.
- Le traitement par crizotinib en première intention des patients présentant des réarrangements du gène *ALK* ou *ROS1* est approuvé par Santé Canada. Toutefois, le fabricant du médicament associé au test n'a pas encore fait de demande d'évaluation à l'INESSS concernant l'indication du Xalkori^{MC} pour les patients présentant des réarrangements du gène *ROS1*. Ainsi, l'inscription d'un test compagnon dans le Répertoire alors que le médicament associé n'a pas été évalué par l'INESSS constitue un enjeu.

10 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Analyses de ROS1 par immunohistochimie (IHC)

La recommandation de l'INESSS

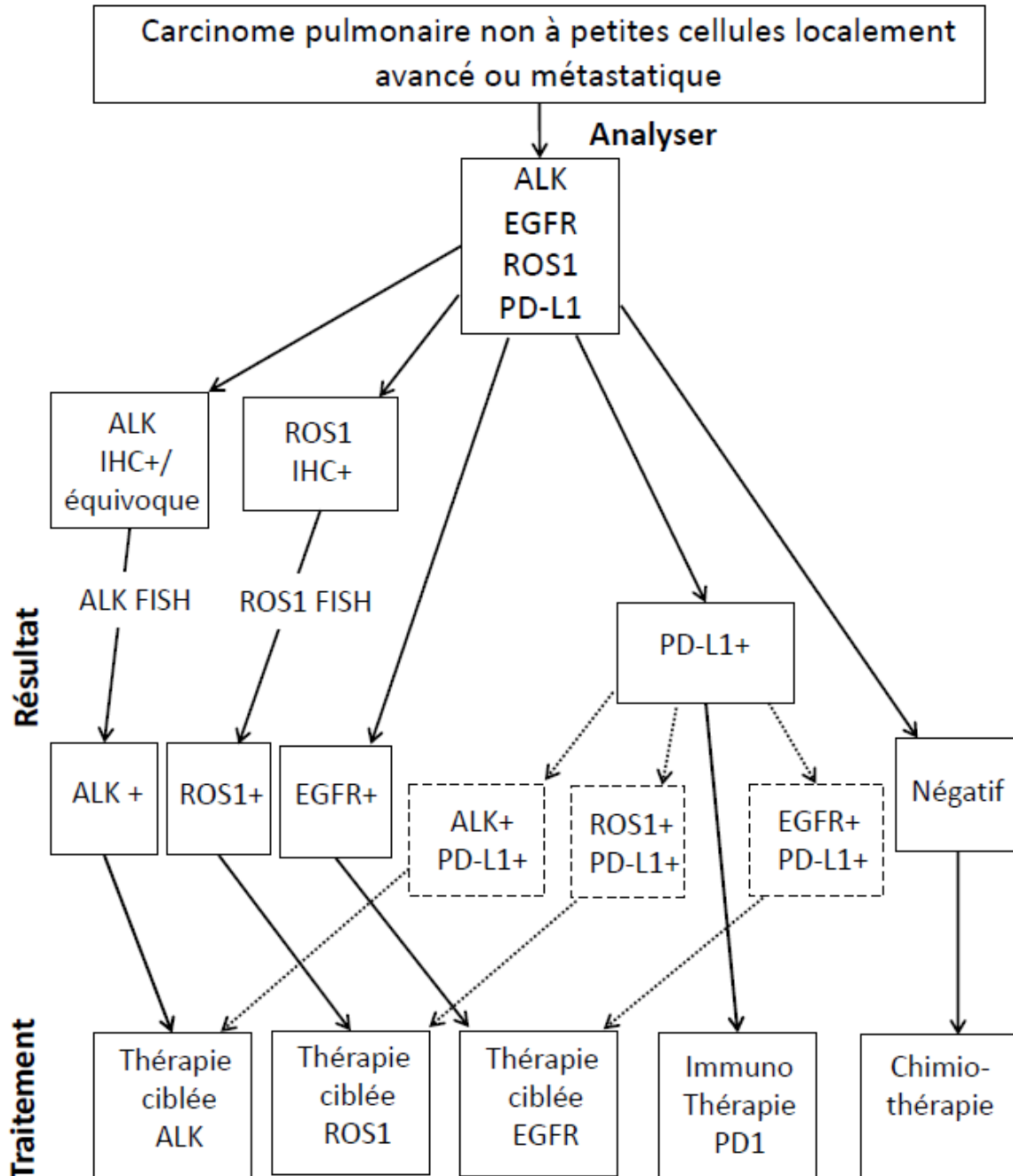
- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire* conditionnelle à l'inscription du crizotinib sur les Listes.
- Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ L'analyse ROS1 est un test compagnon dont le médicament associé n'a pas été évalué par l'INESSS pour l'indication visée.
- ✓ L'INESSS reconnaît l'importance que le test compagnon soit offert sans délai advenant une inscription sur les Listes du médicament associé.
- ✓ Les données de validation analytique ont été jugées suffisantes.

ANNEXE A :

Algorithme clinique de diagnostic et de traitement



RÉFÉRENCES

- Boyle TA, Masago K, Ellison KE, Yatabe Y, Hirsch FR. ROS1 immunohistochemistry among major genotypes of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2015;16(2):106-11.
- Bubendorf L, Buttner R, Al-Dayel F, Dietel M, Elmberger G, Kerr K, et al. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: A review with recommendations. *Virchows Arch* 2016;469(5):489-503.
- Cancer Genome Atlas Research Network (CGARN). Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511(7511):543-50.
- Cao B, Wei P, Liu Z, Bi R, Lu Y, Zhang L, et al. Detection of lung adenocarcinoma with ROS1 rearrangement by IHC, FISH, and RT-PCR and analysis of its clinicopathologic features. *Oncotargets Ther* 2016;9:131-8.
- Cha YJ, Lee JS, Kim HR, Lim SM, Cho BC, Lee CY, Shim HS. Screening of ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma by immunohistochemistry and comparison with ALK rearrangements. *PLoS ONE* 2014;9(7):e103333.
- Clave S, Gimeno J, Munoz-Marmol AM, Vidal J, Reguart N, Carcereny E, et al. ROS1 copy number alterations are frequent in non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2016;7(7):8019-28.
- Ellis PM, Vella ET, Ung YC, Lung Cancer Disease Site Group. Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung. Guideline 7-10 Version 3. Cancer Care Ontario (CCO). Toronto, ON : 2016. Disponible à : <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/31811>.
- Gainor JF et Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist* 2013;18(7):865-75.
- 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, 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.

- Kao HL, Yeh YC, Lin CH, Hsu WF, Hsieh WY, Ho HL, Chou TY. Diagnostic algorithm for detection of targetable driver mutations in lung adenocarcinomas: Comprehensive analyses of 205 cases with immunohistochemistry, real-time PCR and fluorescence in situ hybridization methods. *Lung Cancer* 2016;101:40-7.
- 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.
- Mescam-Mancini L, Lantuejoul S, Moro-Sibilot D, Rouquette I, Souquet PJ, Audigier-Valette C, et al. On the relevance of a testing algorithm for the detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Lung Cancer* 2014;83(2):168-73.
- 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.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
- 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.
- Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131(6):1190-203.
- Rogers TM, Russell PA, Wright G, Wainer Z, Pang JM, Henricksen LA, et al. Comparison of methods in the detection of ALK and ROS1 rearrangements in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(4):611-8.
- Selinger CI, Li BT, Pavlakis N, Links M, Gill AJ, Lee A, et al. Screening for ROS1 gene rearrangements in non-small-cell lung cancers using immunohistochemistry with FISH confirmation is an effective method to identify this rare target. *Histopathology* 2017;70(3):402-11.
- Shan L, Lian F, Guo L, Qiu T, Ling Y, Ying J, Lin D. Detection of ROS1 gene rearrangement in lung adenocarcinoma: Comparison of IHC, FISH and real-time RT-PCR. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0120422.

- Sholl LM, Sun H, Butaney M, Zhang C, Lee C, Janne PA, Rodig SJ. ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37(9):1441-9.
- Su Y, Goncalves T, Dias-Santagata D, Hoang MP. Immunohistochemical detection of ROS1 fusion. *Am J Clin Pathol* 2017;147(1):77-82.
- Viola P, Maurya M, Croud J, Gazdova J, Suleman N, Lim E, et al. A validation study for the use of ROS1 immunohistochemical staining in screening for ROS1 translocations in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(7):1029-39.
- Yoshida A, Tsuta K, Wakai S, Arai Y, Asamura H, Shibata T, et al. Immunohistochemical detection of ROS1 is useful for identifying ROS1 rearrangements in lung cancers. *Mod Pathol* 2014;27(5):711-20.
- Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, Wakai S, Arai Y, Shimada Y, et al. ROS1-rearranged lung cancer: A clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases. *Am J Surg Pathol* 2013;37(4):554-62.
- Zhao J, Chen X, Zheng J, Kong M, Wang B, Ding W. A genomic and clinicopathological study of non-small-cell lung cancers with discordant ROS1 gene status by fluorescence in-situ hybridisation and immunohistochemical analysis. *Histopathology* 2018;73(1):19-28.

**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

