

Analyse de ROS1 par hybridation
in situ en fluorescence (FISH)

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 HYBRIDATION *IN SITU* EN FLUORESCENCE (FISH) (RÉFÉRENCE – 2018.03.002)

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 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	L'analyse de ROS1 par FISH a pour objectif de confirmer la présence d'un réarrangement du gène <i>ROS1</i> chez les patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) avec composante d'adénocarcinome localement avancé ou métastatique, dont l'analyse de ROS1 par immunohistochimie (IHC) s'est avérée positive.
Contexte de la demande	<p>Cette analyse est un test compagnon qui permet de déterminer les patients susceptibles de répondre au crizotinib, un médicament homologué par Santé Canada. Or, au moment d'écrire cet avis, le crizotinib n'a pas été évalué par l'INESSS pour cette indication et n'est pas inscrit sur les Listes.</p> <p>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 FISH dans un algorithme incluant déjà d'autres biomarqueurs du CPNPC (ALK, EGFR et PD-L1).</p>
Données publiées	La seule étude retenue montre que la sensibilité et la spécificité du FISH permettant de confirmer la présence de réarrangements du gène <i>ROS1</i> sont de 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 67 000 \$ pour l'ensemble du Québec.
Enjeux particuliers	<p>Parmi les enjeux associés à cette analyse, on retrouve :</p> <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 hybridation in situ en fluorescence (FISH) a pour objectif de confirmer la présence d'un réarrangement du gène *ROS1* initialement détecté en immunohistochimie (IHC). 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 confirmation des réarrangements de *ROS1* par FISH 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.

Le demandeur propose de confirmer par FISH uniquement les cas sans réarrangement du gène *ALK* et sans la mutation activatrice du gène *EGFR*, dont l'analyse de *ROS1* par IHC s'est avérée positive afin de réduire le nombre de tests.

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.

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

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.

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 d'évaluation 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

Les cas positifs en IHC pour un réarrangement de *ROS1* doivent être confirmés par une analyse moléculaire ou cytogénétique. Dans ce cas-ci, le demandeur propose d'utiliser une hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) qui permet d'évaluer qualitativement le pourcentage des cellules tumorales positives au marquage pour *ROS1* par la stratégie de point de bris (*break-apart*). Il existe deux types de patrons de signaux : le patron typique *break-apart*, où un signal de fusion et deux signaux correspondant aux extrémités 3' et 5' sont observés, et un patron atypique, où on observe un signal émanant de l'extrémité 3', accompagné d'un signal de fusion et d'un signal de l'extrémité 3' sans le signal de fusion (figure 1). Les échantillons sont considérés comme positifs lorsqu'un réarrangement est observé dans plus de 15 % des cellules tumorales analysées [Bubendorf *et al.*, 2016; Yoshida *et al.*, 2013].

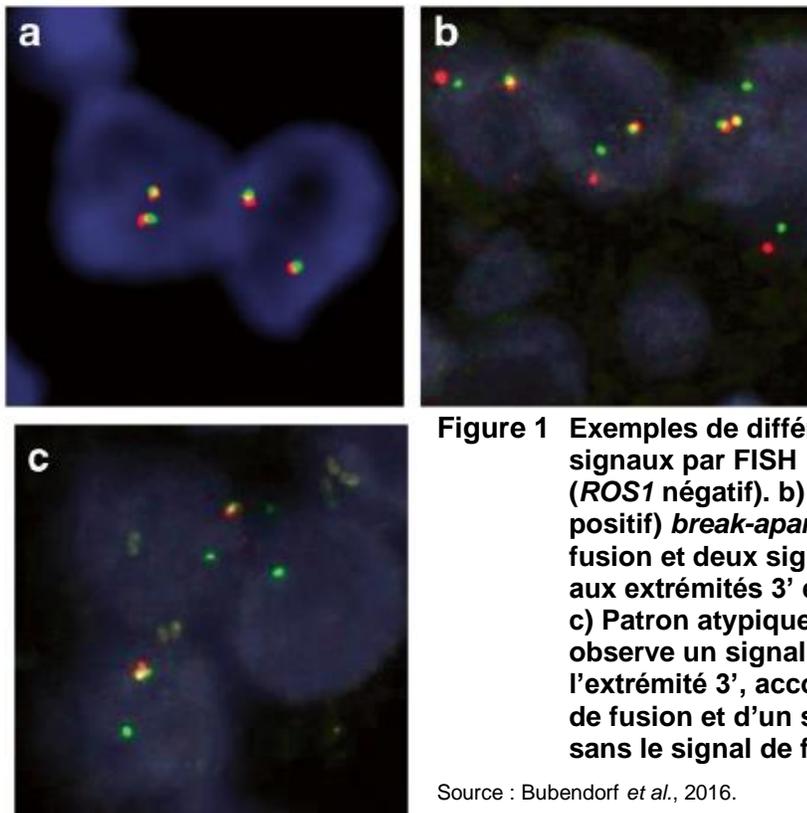


Figure 1 Exemples de différents patrons de signaux par FISH : a) Patron normal (*ROS1* négatif). b) Patron typique (*ROS1* positif) *break-apart*, où un signal de fusion et deux signaux correspondant aux extrémités 3' et 5' sont observés. c) Patron atypique (*ROS1* positif), où on observe un signal émanant de l'extrémité 3', accompagné d'un signal de fusion et d'un signal de l'extrémité 3' sans le signal de fusion.

Source : Bubendorf *et al.*, 2016.

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*.

Les cas positifs ou équivoques suite à l'analyse par IHC seront testés par FISH pour confirmer la présence d'un réarrangement du gène *ROS1*. 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 une sonde point de bris pour *ROS1* (*SureFISH ALK, ROS1 and RET*) de la compagnie Agilent Technologies et des réactifs maison.

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 : 156,98

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 par IHC.

Selon le demandeur, il a été estimé qu'environ 10 % des échantillons seront positifs suite à l'analyse par IHC et devront être confirmés par FISH, ce qui représente environ 150 analyses. De plus, il est attendu qu'environ 2 % des spécimens analysés par IHC soient positifs suite à la confirmation par FISH.

4.7. Données médico administratives

Cette analyse ne figure pas au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

4.8. Assurance qualité

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

5. DONNÉES PUBLIÉES

5.1. Validité analytique

Une étude comparant la performance de détection des réarrangements du gène *ROS1* par FISH avec la PCR comme comparateur a été retenue (tableau 2).

Tableau 2 Performance de la détection des réarrangements du gène *ROS1* par FISH sur des biopsies d'adénocarcinomes

ÉTUDE N ÉCHANTILLONS	CRITÈRE DE POSITIVITÉ NOMBRE DE CELLULES TUMORALES POSITIVES (%)	SENSIBILITÉ (%)	SPÉCIFICITÉ (%)	COMPARATEUR
Yoshida <i>et al.</i> , 2013 patients <i>ROS1</i> + n = 15 patients <i>ROS1</i> - n = 50	15 %	100	100	PCR

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

Lorsque le seuil de positivité des cellules tumorales positives est de 15 %, la sensibilité et la spécificité du FISH permettant de confirmer les échantillons avec et sans réarrangement du gène *ROS1* sont de 100 %.

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

Guides de pratique clinique appuyés 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 cas de CPNPC avancé [III,A]³. 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]⁴.

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.

³ ESMO, III, A : selon des études de cohortes prospectives, niveau de preuve élevé avec un bénéfice clinique considérable, fortement recommandé.

⁴ 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.

7. DONNÉES FOURNIES PAR LE DEMANDEUR

Les éléments de validation concernant la technique de confirmation d'un réarrangement de *ROS1* par FISH utilisée pour détecter les réarrangements de *ROS1* dans les CPNPC sont présentés ci-après (ces informations sont tirées des documents fournis par le demandeur).

La sonde *ROS1* d'Agilent (SureFISH *ROS1* BA; centromérique-rouge et télomérique-vert) a été retenue et est utilisée avec un tampon maison. Les différentes étapes pour assurer la fiabilité de la sonde sont les suivantes :

1- Sensibilité et spécificité

La sonde proposée a initialement été testée sur 9 échantillons connus positifs et 8 échantillons connus négatifs fournis par un laboratoire central (voir tableau 3). Compte tenu d'un seuil de positivité de 15 % (patron typique : deux signaux séparés 3' et 5' et un signal de fusion, ou patron atypique : un signal 3' isolé et un signal de fusion), et d'un compte total de 100 cellules (50 cellules pour chacun des deux lecteurs différents), les 9 cas positifs ont montré une fraction de cellules réarrangées supérieure à 15 % (100 %) et les 8 cas négatifs ont eu des comptes inférieurs à 15 % (100 %). La sonde a ensuite été testée sur 11 cas additionnels montrant une expression immunohistochimique forte de *ROS1* et tous les cas présentaient un taux de cellules avec réarrangements supérieur ou égal à 15 %.

2- Reproductibilité et robustesse

Un cas connu positif pour un réarrangement *ROS1* par FISH a été testé dans une même série, en triplicata, et lors de trois séries différentes effectuées à trois moments distincts, et ce, par deux opérateurs différents. Dans chaque cas, les résultats du décompte effectué ont montré des résultats concordants.

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 confirmation des réarrangements de *ROS1* détectés par FISH chez les patients atteints d'un CPNPC avec une composante d'adénocarcinome localement avancé ou métastatique (stade 3 ou 4). Cette analyse permettrait de confirmer quels patients pourraient recevoir une thérapie ciblée à la suite d'une analyse par IHC. Seuls les coûts liés à ce test de confirmation sont présentés dans cette analyse. Les coûts liés à l'analyse de *ROS1* par IHC sont présentés dans un autre avis publié par l'INESSS. Les coûts liés à l'analyse de *ROS1* par FISH 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 4 et 5. Les principales hypothèses émises aux fins de l'analyse sont les suivantes :

- Selon le demandeur, le nombre d'analyses par FISH destinées à une confirmation est estimé à 10 %. Selon le nombre d'analyses de *ROS1* par IHC, 150 analyses de *ROS1* par FISH seraient réalisées par année.
- Compte tenu du fait qu'une augmentation du nombre d'échantillons reçus pour la détection des réarrangements du gène *ROS1* a récemment été constatée par le demandeur, 155 analyses de *ROS1* par FISH 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 400 analyses pourraient être requises annuellement au Québec.
- Ainsi, il est anticipé que 155, 164 et 174 analyses seraient réalisées au cours des trois prochaines années, respectivement, à l'IUCPQ. Au Québec, il est estimé que 400, 425 et 450 analyses seraient réalisées dans la même période.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur pour l'analyse de *ROS1* par FISH est de 156,98.

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

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Analyses de <i>ROS1</i> par FISH	155	164	174	493
Impact net	24 332 \$	25 745 \$	27 315 \$	77 391 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			71 426 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			85 083 \$

Tableau 5 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant de confirmer les réarrangements de *ROS1* détectés par FISH dans les CPNPC avec composante d'adénocarcinome localement avancé ou métastatique – Québec

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Analyses de ROS1 par FISH	400	425	450	1 275
Impact net	62 792 \$	66 717 \$	70 641 \$	200 150 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			180 213 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			220 243 \$

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

Analyse de ROS1 par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH)

La recommandation de l'INESSS

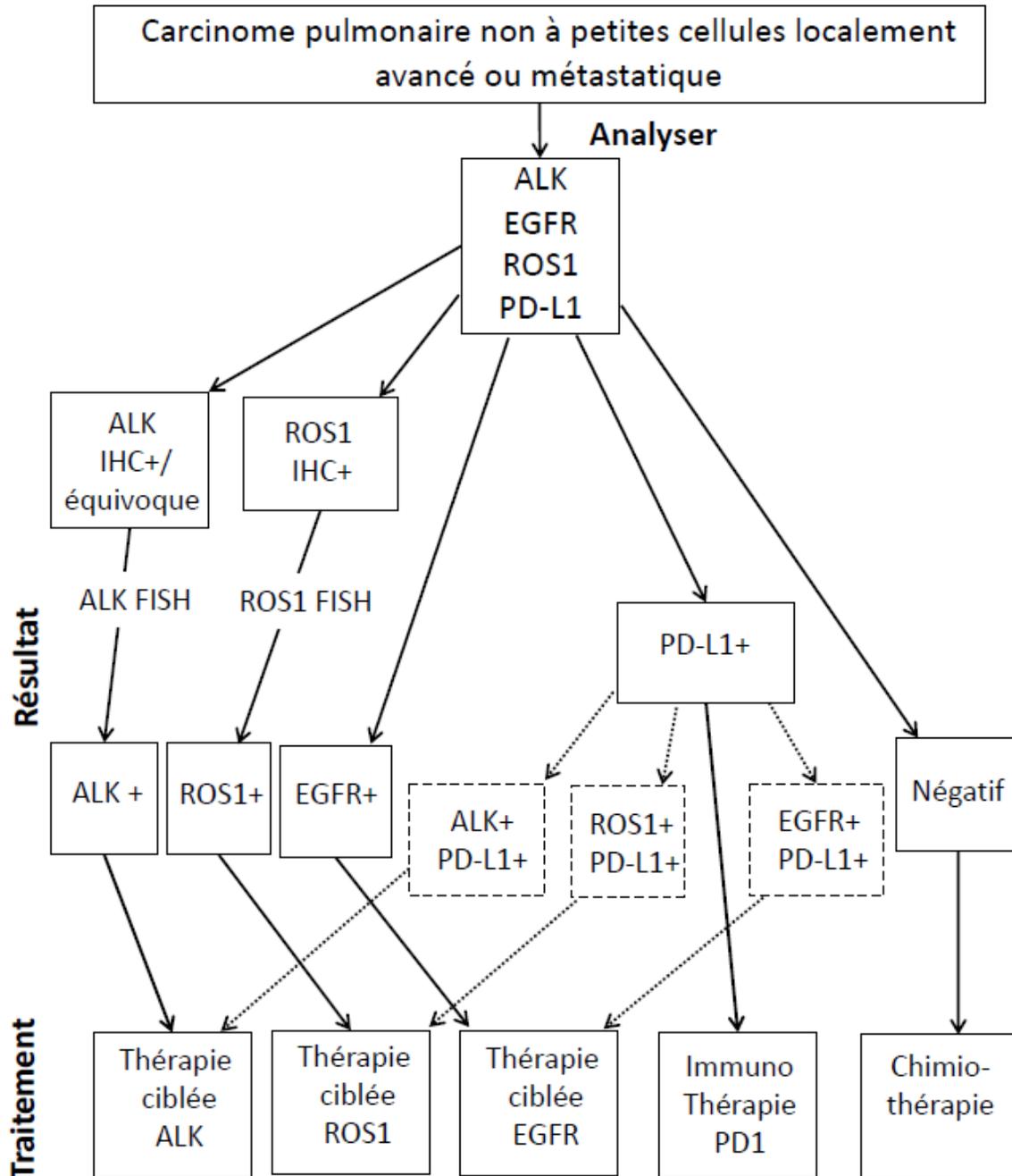
- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire* conditionnelle à l'inscription du crizotinib sur les Listes.
- Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

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

Algorithme clinique de diagnostic et de traitement



RÉFÉRENCES

- 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.
- 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, 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.
- 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.
- 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, Czoszi 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.
- 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.

*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

