

MÉTHYLATION DU PROMOTEUR DE MGMT PAR PCR CONVENTIONNELLE

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Société, établissement ou organisme demandeur :

Centre universitaire de santé McGill

1.2 Date de demande d'examen : 29 juin 2012

1.3 Date de l'avis : 2 avril 2013

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie

Méthylation du promoteur du gène de l'O6-méthylguanine ADN méthyltransférase (*MGMT*) par PCR conventionnelle (PCR MS).

2.2 Description brève de la technologie :

La PCR MS repose sur la réalisation de deux PCR distinctes visant à déterminer la présence respective d'allèles méthylées ou non méthylées de *MGMT* (dans le cas d'un gliome). Au préalable, l'ADN tumoral doit être purifié et traité au bisulfite de sodium. Cette étape permet de convertir les cytosines (C) en uraciles (U), sauf celles protégées par la méthylation. L'ADN traité sert de gabarit aux deux réactions PCR dont chacun des couples d'amorces s'appartient uniquement à la séquence méthylée ou non méthylée (C → U) (voir la figure 1). La présence ou non d'allèles méthylées est évaluée qualitativement sur gel d'agarose.

Figure 1. PCR MS

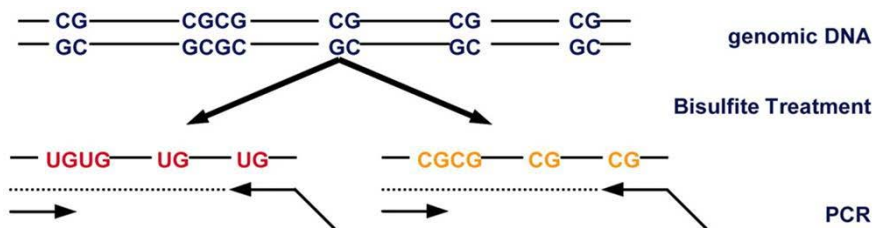


Figure adaptée d'Ehrich *et al.*, 2005

2.3 Société ou développeur : Dr Marie-Christine Guiot, pathologiste au CUSM, selon le protocole original publié par Esteller *et al.*, 2000¹.

Extraction de l'ADN tumoral : QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen).

Conversion au bisulfite : EZ DNA Methylation-Gold Kit (Zymo Research Corp, distribué au Canada par Cedarlane Corporation).

2.4 Licence(s) : licences d'établissement pour la distribution d'instruments médicaux de classe I (Qiagen 2281 et Cedarlane Corporation 493).

2.5 Brevet, le cas échéant :

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA) : les troussees utilisées n'ont pas été repérées dans la base de données MDALL de Santé Canada.

2.7 Valeur pondérée : 364,33.

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés :

Personnes atteintes d'un gliome. Le niveau de méthylation du promoteur de *MGMT* est un biomarqueur pronostic et prédictif d'une sensibilité tumorale aux agents alkylants (statut *MGMT*).

3.2 Description de la ou des maladies visée(s) :

Au Canada, le taux d'incidence normalisé selon l'âge des tumeurs cérébrales varie entre 5 et 8 cas par 100 000 habitants selon la province². La majorité des gliomes sont sporadiques et se manifestent à tout âge avec une pointe d'incidence entre 40 et 65 ans [Schneider *et al.*, 2010]. La classification utilisée est celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui regroupe les gliomes en quatre grades (OMS I à IV) selon leurs caractéristiques histopathologiques et cliniques [Louis *et al.*, 2007]. Le glioblastome multiforme (GBM) (OMS IV) est la tumeur cérébrale la plus fréquente (~ 60 %) chez l'adulte et la plus agressive, la survie globale est d'environ un an [Piperi *et al.*, 2010; Louis *et al.*, 2007]. Les patients atteints de gliomes de grades OMS II et OMS III ont une survie globale estimée de 2 à 3 ans et de 10 à 15 ans, respectivement [Piperi *et al.*, 2010; Burger et Green, 1987].

¹ Communication téléphonique personnelle avec Dr Marie-Christine Guiot (29 novembre 2012).

² <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-231-x/82-231-x2010001-fra.pdf> (consulté le 26 novembre 2012).

3.3 Nombre de patients visés :

Le CUSM, par le biais du demandeur, rapporte faire entre 200 et 250 diagnostics de gliomes par année. Le volume d'analyses attendu pour les 3 prochaines années a été estimé à 400 analyses, soit environ 133 par année.

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant) :

Neuropathologie, hémato-oncologie et radio-oncologie.

3.5 Modalités d'administration du test :

Spécimens de résection chirurgicale ou biopsique dont les tissus sont fixés au formaldéhyde et enrobés en paraffine.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : complémentaire au diagnostic.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle :

Concernant la détermination du statut MGMT, la PCR MS est la technique originale utilisée dans l'essai clinique randomisé de phase III (ECR III) pivot réalisé en 2005, démontrant sa valeur pronostique et prédictive [Hegi *et al.*, 2005]. La principale limite de la PCR MS tient du fait que le résultat est évalué subjectivement sur gel d'électrophorèse [Quillien *et al.*, 2012]. Pour remédier à cette faiblesse, plusieurs options ont été développées : la PCR MS quantitative en temps réel (qPCR MS), la qPCR MS avec sondes fluorescentes (qPCR MethyLight), le pyroséquençage (PSQ), la courbe de dénaturation (HRM – *High-Resolution Melting*) et l'amplification en multiplex de sondes hybridées et ligasées (MLPA – *Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification*).

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie :

La détermination du statut MGMT au moyen de la PCR MS apporte des informations supplémentaires relativement à l'évaluation pronostique et à l'encadrement d'un traitement adjuvant chez les personnes atteintes d'un gliome. La PCR MS ne requiert pas la définition d'un seuil cliniquement significatif comme c'est le cas avec les autres méthodes quantitatives [Weller *et al.*, 2010].

4.4 Le coût de la technologie et des options :

1) QIAamp DNA FFPE Tissue Kit 50 extractions pour 269 \$, cat. no. 56404
(<http://www.qiagen.com/products/qiaampdnaffpetissuekit.aspx#Tabs=t0>) 24-12-2012

2) EZ DNA Methylation-Gold Kit 200 réactions pour 537 \$, cat. no. D5006
(<https://pilot.cedarlanelabs.com/Products/Detail/All%20Products?code=D5006>) 26-12-2012

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique (validité et utilité cliniques) et la validité analytique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Ne s'applique pas.

5.1.2 Valeur pronostique

Bénéfices de survie associés au statut MGMT

En 2005, Stupp et ses collaborateurs démontrent que l'utilisation précoce du témozolomide (TMZ), combiné au traitement standard de radiothérapie (RT), prolonge significativement la survie des patients atteints d'un GBM (OMS IV) comparativement aux patients ayant reçu la RT seule en adjuvant (médianes de 14,6 mois vs 12,1 mois; $p < 0,001$). Au cours d'une analyse supplémentaire planifiée, le groupe vérifie l'impact du statut MGMT, préalablement identifié comme possible facteur pronostique [Hegi *et al.*, 2005; Esteller *et al.*, 2000]. Leurs données montrent que le statut MGMT hyperméthylé ($\text{MGMT}^{\text{met}+}$), déterminé au moyen de la PCR MS, est un facteur indépendant de bon pronostic comparativement à l'absence de méthylation ($\text{MGMT}^{\text{met}-}$), et ce, peu importe que les patients aient reçu la RT seule ou combinée au TMZ (médianes de 18,2 mois vs 12,2 mois; $p < 0,001$) [Hegi *et al.*, 2005]. L'étude clinique de phase III RTOG 0525, dont les résultats initiaux ont été récemment présentés [Gilbert, 2011], confirme la valeur pronostique du statut MGMT chez les patients adultes nouvellement diagnostiqués d'un GBM traités au moyen de régimes de TMZ différents (médianes de 21,2 mois vs 14 mois, $p < 0,0001$). Toutefois, la détermination du statut MGMT a été réalisée au moyen de la qPCR MS développée par Vlassenbroeck et ses collaborateurs en 2008. La valeur pronostique indépendante du statut $\text{MGMT}^{\text{met}+}$ (analyses multivariées), évaluée par la PCR MS, relativement à la survenue d'une progression tumorale, d'un échec du traitement ou d'un décès a été relevée dans d'autres études, notamment celles de Wick *et al.*, 2009 et de Weller *et al.*, 2009. Voir le tableau 1 pour l'ensemble des résultats.

5.1.3 Valeur prédictive

Bénéfices d'un traitement associés au statut MGMT

Le bénéfice de survie attribué à l'ajout du TMZ résulterait du *silencing* épigénétique du gène *MGMT* dont le produit code pour une enzyme impliquée dans la réparation des dommages à l'ADN causés par les agents alkylants. Hegi et ses collaborateurs montrent que le gain de survie associé au statut $\text{MGMT}^{\text{met}+}$ est significatif uniquement chez les patients ayant reçu le TMZ combiné à la RT, comparativement à ceux traités par la RT seule, suggérant plutôt une valeur prédictive tant pour la survie globale (SG) (médiane de 21,7 mois vs 15,3 mois; $p = 0,007$) que pour la survie sans progression (SSP) (médiane de 10,3 mois vs 5,9 mois; $p = 0,001$).

La valeur prédictive du statut MGMT peut être étudiée en comparant un traitement singulier de RT ou de chimiothérapie (CT) à une combinaison des deux traitements [Weller *et al.*, 2012]. Le traitement singulier est fréquemment utilisé chez les personnes âgées, car la combinaison est souvent moins bien tolérée ou moins active chez ces patients [Weller *et al.*, 2012]. Une étude réalisée auprès de 233 patients âgés atteints d'un GBM a démontré une réduction statistiquement significative des risques relatifs (RR) de décès et de progression de 69 % et de 66 %, respectivement, uniquement parmi ceux de statut $\text{MGMT}^{\text{met}+}$ et traités avec le TMZ+RT, comparativement à la RT seule (RR de progression : 0,34; $p < 0,0001$; RR de décès : 0,31; $p < 0,0001$) [Reifenberger *et al.*, 2012]. Comparativement aux gliomes de grade OMS IV, la valeur prédictive du statut MGMT n'a pas été mise en évidence par l'ECR III publié par Wick *et al.*, 2009 visant les patients atteints d'anaplasties (OMS III). Voir le tableau 1 pour l'ensemble des résultats.

En résumé, l'évaluation du statut MGMT au moyen de la PCR MS aurait une valeur prédictive chez les patients nouvellement diagnostiqués d'un gliome IV qui pourraient ainsi bénéficier d'un traitement adjuvant avec TMZ et une valeur pronostique dans les cas de gliomes III, sans égard au traitement administré.

Tableau 1. Valeurs pronostiques et prédictives du statut MGMT évalué au moyen de la PCR MS

Étude	Plan de l'étude	MGMT évalué* (met+)	Valeur pronostique MGMT ^{met+} vs MGMT ^{met-}	Valeur prédictive MGMT ^{met+}
Essais cliniques randomisés de phase III				
NOA-08 <i>Wick et al., 2012</i>	TMZ vs RT N = 373, > 65 ans, OMS III (11 %) et IV (89 %) Suivi de 25,2 mois (méd.)	N = 209 (35 %)	<u>SG</u> : méd. de 11,9 mois vs 8,2 mois, HR : 0,62; p = 0,014. Multivariée NS <u>SSE</u> : méd. de 5,7 mois vs 3,5 mois, HR : 0,5; p < 0,001	<u>SG</u> : NS <u>SSE</u> (TMZ vs RT) : méd. de 8,4 mois vs 4,6 mois, HR : 0,53; p = 0,01
NOA-04 <i>Wick et al., 2009</i>	RT vs PCV vs TMZ N = 318, adultes, OMS III. Suivi de 54 mois	N = 202 (61 %)	<u>TET</u> : HR : 1,9; p = 0,0172 (multivarié) <u>SSP</u> : HR : 1,7; p = 0,0216 (multivarié)	Non évaluée
EORTC-NCIC <i>Hegi et al., 2005</i>	RT vs RT+TMZ N = 307, adultes, OMS IV Suivi médian de 28 mois	N = 206 (45 %)	<u>SG</u> méd. de 18,2 mois vs 12,1 mois, HR : 0,41; p < 0,001 (multivarié) <u>SSP</u> : Non évaluée	<u>SG</u> (TMZ+RT vs RT) : méd. de 21,7 mois vs 15,3 mois, HR : 0,51; p = 0,007. Multivariées NS <u>SSP</u> (TMZ+RT vs RT) : méd. de 10,3 mois vs 5,9 mois, HR : 0,48; p = 0,001
Études de cohorte				
Reifenberger <i>et al., 2012</i>	RT ou RT+TMZ N = 233, > 70 ans, OMS IV Suivi médian de 29 mois	N = 134 (58 %)	RR (décès ou progression) : NS	<u>SG</u> (RT+TMZ vs RT) : méd. de 13,1 mois vs 7,8 mois; RR (décès) : 0,31; p < 0,001 <u>SSP</u> (RT+TMZ vs RT) : méd. de 7,3 mois vs 4,5 mois; RR (progression) : 0,34; p < 0,001
Weller <i>et al., 2009</i>	RT ou RT+TMZ N = 229, > 18 ans, OMS IV. Suivi méd. : 29,4 mois	N = 229 (44 %)	RR (décès) : 0,39; p < 0,0001 RR (progression) : 0,51; p < 0,0001	Non évaluée

Abréviations : HR : hazard ratio (analyse en univarié à moins d'indications contraires); Méd. : médiane; N : nombre de patients; NS : non statistiquement significatif; PCV : procarbazine, lomustine et vincristine; RR : Risque relatif (analyse en multivarié); RT : radiothérapie; SG : survie globale; SSE : survie sans événements (échec, progression, décès); SSP : survie sans progression; TET : temps avant l'échec du traitement; TMZ : témozolomide.

* La proportion de patients de statut MGMT^{met+} tel que déterminée au moyen de la PCR MS a été calculée à partir du nombre de patients traités dont le statut MGMT était évaluable, c.-à-d. le tissu était disponible, la PCR a été tentée et le résultat était interprétable.

5.2 Validité clinique

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Sensibilité		X	
Spécificité		X	
Valeur prédictive positive (VPP)		X	
Valeur prédictive négative (VPN)		X	
Rapport de vraisemblance (LR)		X	
Courbe ROC		X	

Les études repérées ont porté sur l'utilité clinique de l'identification du statut MGMT en termes de survie globale et sans progression, plutôt que sur l'évaluation de la validité du test en termes cliniques. Malgré l'existence de plusieurs techniques permettant l'analyse du statut MGMT, aucun consensus n'a été établi quant à la méthode de choix, ni pour la stratification des patients recrutés dans des essais cliniques, ni pour l'utilisation de routine en clinique [Preusser, 2009]. Bien que quelques auteurs considèrent la PCR MS comme l'étalon or [Christians *et al.*, 2012; von Deimling *et al.*, 2011], d'autres appuient l'idée contraire [Vlassenbroeck *et al.*, 2008]. De plus, quelques ECR III ont évalué le statut MGMT au moyen de techniques autres que la PCR MS, soit la qPCR MS [Malmstrom *et al.*, 2012; Wick *et al.*, 2012a] et la MLPA [van den Bent *et al.*, 2009]. Quelques études ont comparé les valeurs pronostiques du statut MGMT évalué au moyen de la PCR MS à d'autres méthodes actuellement disponibles (voir tableau 2). Selon les données de survie présentées au tableau 2, le PSQ offrirait une meilleure discrimination des patients, se traduisant ainsi par une réduction des risques de progression et de décès associés au statut MGMT^{met+}. Cette conclusion est corroborée par un plus grand écart entre les médianes de SG uniquement [Karayan-Tapon *et al.*, 2010]. La qPCR MS pourrait aussi être une option valable.

Tableau 2. Valeur pronostique du statut MGMT évaluée selon différentes méthodes

Plan de l'étude	Méthode	MGMT ^{met+}	SSP	SG
<i>Quillien et coll., 2012</i>			MGMT ^{met+} vs MGMT ^{met-} (HR; valeur p)	
Étude d'évaluation N = 99, 57,5 ans (méd.), OMS IV, RT+TMZ. Suivi de 18 mois.	PCR MS	60 %	0,49; 0,002	0,37; < 0,0001
	PSQ	42 %	0,35; < 0,0001	0,32; < 0,0001
	HRM	33 %	0,46; 0,002	0,52; 0,02
	MethyLight	33 %	0,58; 0,02	0,60; 0,05
<i>Karayan-Tapon et coll., 2010</i>			Médiane de survie en mois (valeur p) méthylé vs non méthylé	
Étude d'évaluation N = 81, 61 ans (méd.), OMS IV, RT+TMZ. Suivi de 16 mois.	PCR MS	68 %	14 vs 10 (0,016)	19 vs 15 (0,005)
	PSQ	49 %	14 vs 9 (0,002)	23 vs 14 (< 0,0001)
	qPCR MS	48 %	14 vs 9 (< 0,001)	23 vs 14 (< 0,0001)

Abréviations :HR : hazard ratio; HRM : high-resolution melting; Méd. : médiane; MLPA : Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification; PCR MS: réaction de polymérisation en chaîne spécifique à la méthylation; PSQ : pyroséquençage; qPCR : PCR quantitatif en temps réel; SSP : survie sans progression; SG : survie globale; RT : radiothérapie; TMZ : témozolomide.

5.3 Validité analytique (ou technique)

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Répétabilité	X		
Reproductibilité		X	
Sensibilité analytique	X		
Spécificité analytique	X		
Effet de matrice		X	
Concordance	X		
Corrélation		X	

Précision et répétabilité : Quillien et ses collaborateurs ont réalisé des expériences de sensibilité analytique sur des échantillons issus de lignées cellulaires établies à partir de GBM (les données sont présentées au tableau 3).

Tableau 3. Précision et répétabilité selon Quillien *et al.*, 2012

Description de l'expérience	Échantillons	PCR MS	PSQ	HRM	qPCR MethyLight
<i>Précision</i>					
ADNg de trois lignées cellulaires différentes évalué cinq fois au cours de la même expérience.	GB2	4/5 NM	7 %; CV : 35 %	4/5 NM	0 (0-0)
	GB3	5/5 M	10 %; CV : 6 %	5/5 M	0 (0-0)
	GBM2	5/5 M	82 %; CV : 1 %	5/5 M	28 %; CV : 36 %
<i>Répétabilité</i>					
ADNg d'une lignée cellulaire évaluée au cours de 10 expériences différentes.	GB2	7/10 NM	5 %; CV : 11 %	10/10 NM	0 (0-0)
	GB3	9/10 M	9 %; CV : 6 %	10/10 NM	0 (0-0)
	GBM2	10/10 M	77 %; CV : 7 %	10/10 M	42 %; CV : 72 %

Abréviations : ADNg : acide désoxyribonucléique génomique; CV : coefficient de variation; HRM : high-resolution melting; MLPA : Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification; M : méthylé; NM : non-méthylé; nd : non déterminé; PCR MS: réaction de polymérisation en chaîne spécifique à la méthylation; PSQ : pyroséquençage; qPCR : PCR quantitatif en temps réel .

Sensibilité et spécificité analytique : Selon une étude de validation de la qPCR MS, comparée à la PCR MS, la qPCR MS offrirait une sensibilité similaire (58 % vs 56 %, respectivement), mais une spécificité significativement meilleure (93 % vs 64 %, respectivement) [Parrella *et al.*, 2009]. Quillien et ses collaborateurs ont réalisé des expériences de sensibilité analytique sur des échantillons issus de lignées cellulaires établies à partir de GBM (les données sont présentées au tableau 4).

Tableau 4. Sensibilité et spécificité analytique selon Quillien *et al.*, 2012

Description de l'expérience	Échantillons	PCR MS	PSQ	HRM	qPCR MethyLight
ADNg contrôle hyper méthylé dilué en série avec ADN contrôle non-méthylé pour générer 13 échantillons avec % de méthylation théorique décroissant. Chaque échantillon est évalué cinq fois au cours de la même expérience.	100 %	5/5 M	93 %; CV : 0,7 %	5/5 M	89 %; CV : 11,9 %
	90 %		89 %; CV : 0,8 %		74 %; CV : 14,1 %
	80 %		83 %; CV : 1,5 %		60 %; CV : 7,2 %
	70 %		77 %; CV : 1,5 %		62 %; CV : 7,3 %
	60 %		71 %; CV : 3,6 %		50 %; CV : 9,8 %
	50 %		62 %; CV : 1,8 %		41 %; CV : 9,7 %
	40 %		53 %; CV : 1,7 %		33 %; CV : 10,0 %
	30 %		41 %; CV : 7,2 %		25 %; CV : 4,0 %
	20 %		31 %; CV : 18,8 %		20 %; CV : 13,6 %
	10 %		14 %; CV : 2,7 %		15 %; CV : 19,4 %
	5 %		9 %; CV : 1,7 %		7 %; CV : 12,6 %
	2,5 %		4 %; CV : 13,6 %		5 %; CV : 12,7 %
	0 %	0/5 M	1 %; CV : 52,7 %	3/5 M	0 %; CV : nd

Abréviations : ADNg : acide désoxyribonucléique génomique; CV : coefficient de variation; HRM : High-resolution melting; MLPA : Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification; M : méthylé; NM : non méthylé; nd : non déterminé; PCR MS: Réaction de polymérisation en chaîne spécifique à la méthylation; PSQ : pyroséquençage; qPCR : PCR quantitatif en temps réel .

Concordance : Selon Vlassenbroeck et ses collaborateurs, la concordance entre les statuts de MGMT, déterminés avec la qPCR MS ou la PCR MS, relativement à 134 échantillons tumoraux FFPE provenant de patients atteints d'un gliome était de 90 % (coefficient kappa de Cohen : 0,80). Toutefois, comparée à la PCR MS, la qPCR MS affichait une meilleure fréquence d'identification 93 % (125/134) vs 75 % (94/125), respectivement.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

L'organisation Alberta Health Services recommande de déterminer le statut de méthylation du promoteur de *MGMT*, dans la mesure du possible, à des fins pronostiques. Aucun test précis n'est mentionné, mais la recommandation est appuyée par les études originales de Stupp *et al.*, 2005 et de Hegi *et al.*, 2005 qui utilisent la PCR MS.

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a publié un rapport concernant la pertinence clinique de plusieurs marqueurs tumoraux. Selon le NCCN, la pertinence clinique de déterminer le niveau de méthylation du promoteur de *MGMT* reste encore à être prouvée, car il existerait une certaine confusion entre la valeur pronostique et (ou) prédictive et les divers tests proposés manqueraient de standardisation. Selon le rapport d'initiative du NCCN, le test est encore à l'état de recherche [Febbo *et al.*, 2011].

Selon l'European Society for Medical Oncology (ESMO), étant donné que peu d'options thérapeutiques établies existent, la détermination du statut *MGMT* de routine n'a pas (encore) d'effet sur la prise en charge du patient en dehors d'essais cliniques [Stupp *et al.*, 2010].

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) n'offre pas de recommandations en lien avec le statut *MGMT* [NICE, 2006].

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines : aucune étude d'impact économique ou de coût-bénéfice n'a été repérée. Toutefois, plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que la PCR MS est une technique facile et peu coûteuse qui convient à l'utilisation en clinique par rapport au pyroséquençage [Christians *et al.*, 2012; Parrella *et al.*, 2009].

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois : aucune étude d'impact économique ou de coût-bénéfice n'a été repérée.

Le traitement des GBM nouvellement diagnostiqués implique actuellement une résection chirurgicale suivie d'une chimioradiothérapie (RT+TMZ), puis six cycles de TMZ en adjuvant. Selon les études repérées dans le présent avis, seuls les patients de statut MGMT^{met+} bénéficient de l'ajout du TMZ. Par conséquent, de nombreux patients pourraient recevoir le traitement inutilement. Une étude observationnelle élaborée en deux phases (rétrospective et prospective), dont l'objectif est de comparer les différentes techniques d'analyse du statut MGMT afin de choisir l'approche avec le meilleur rapport coût-efficacité permettant d'identifier les patients susceptibles de répondre au TMZ, est présentement en cours (NCT01345370)³. Les résultats de la phase rétrospective ont récemment été publiés [Quillien *et al.*, 2012]. Les résultats de la phase prospective de même que ceux de l'étude économique sont attendus d'ici quelques mois⁴.

Le coût total annuel supplémentaire pour 2 500 tests MGMT en Angleterre et au Pays de Galles, incluant les réactifs consommables et les ressources humaines, avait été estimé à 1 283 090 £ [NICE, 2006].

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) :

Le protocole Stupp est le traitement standard et aucune option efficace n'existe relativement au traitement d'une progression ou d'une récurrence d'un GBM [Gupta et Salunke, 2012; Stupp *et al.*, 2005].

³ <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01345370> (consulté le 23 janvier 2013).

⁴ Communication électronique personnelle avec Dr Véronique Quillien, responsable du département de biologie, Centre Eugène Marquis, France (28 janvier 2013).

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Méthylation du promoteur du gène MGMT par PCR conventionnelle

Le statut de la technologie diagnostique :

☐ *Établie*

☐ *Innovatrice*

☒ *Expérimentale (pour la recherche uniquement)*

☐ *Remplacement de la technologie : _____ qui devient obsolète*

La recommandation de l'INESSS :

☐ *Avis de recommandation d'introduction*

☐ *Avis de refus d'introduction*

☒ *Avis de réévaluation** après avoir obtenu :

- Plus d'information sur le contexte (algorithme utilisé par les cliniciens) (les démarches sont en cours).

- Plus de données probantes sur la validité technique et sur l'utilité clinique : les résultats d'une étude prospective sont attendus prochainement.

La décision de l'INESSS quant aux travaux indiqués, le cas échéant :

☒ *Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon* : La témozolomide est un médicament d'exception. Le statut *met* ne fait pas partie des indications reconnues par l'INESSS pour son paiement.

☐ *Décision de production d'un guide d'usage optimal*

☐ *Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance*

☐ *Aucun*

* Cette réévaluation pourrait être faite rapidement par l'INESSS et présentée au ministère dès que les résultats de l'étude sont disponibles.

RÉFÉRENCES

- Burger PC et Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987;59(9):1617-25.
- Christians A, Hartmann C, Benner A, Meyer J, von Deimling A, Weller M, et al. Prognostic value of three different methods of MGMT promoter methylation analysis in a prospective trial on newly diagnosed glioblastoma. *PloS one* 2012;7(3):e33449.
- Ehrich M, Nelson MR, Stanssens P, Zabeau M, Liloglou T, Xinarianos G, et al. Quantitative high-throughput analysis of DNA methylation patterns by base-specific cleavage and mass spectrometry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(44):15785-90.
- Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000;343(19):1350-4.
- Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, De Marzo AM, Hammond ME, Hayes DF, et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2011;9(Suppl 5):S1-32.
- Gilbert MR, Wang, M., Aldape, K. D. et al. RTOG 0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose-dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM). [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstr 2006)
- Gupta K et Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(12):1971-81.
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997-1003.
- Karayan-Tapon L, Quillien V, Guilhot J, Wager M, Fromont G, Saikali S, et al. Prognostic value of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status in glioblastoma patients, assessed by five different methods. *J Neurooncol* 2010;97(3):311-22.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathol* 2007;114(2):97-109.
- Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncol* 2012;13(9):916-26.
- Parrella P, la Torre A, Copetti M, Valori VM, Barbano R, Notarangelo A, et al. High specificity of quantitative methylation-specific PCR analysis for MGMT promoter hypermethylation detection in gliomas. *J Biomed Biotechnol* 2009;2009:531692.
- Piperi C, Themistocleous MS, Papavassiliou GA, Farmaki E, Levidou G, Korkolopoulou P, et al. High incidence of MGMT and RARbeta promoter methylation in primary

- glioblastomas: association with histopathological characteristics, inflammatory mediators and clinical outcome. *Mol Med* 2010;16(1-2):1-9.
- Preusser M. MGMT analysis at DNA, RNA and protein levels in glioblastoma tissue. *Histol Histopathol* 2009;24(4):511-8.
- Quillien V, Lavenu A, Karayan-Tapon L, Carpentier C, Labussiere M, Lesimple T, et al. Comparative assessment of 5 methods (methylation-specific polymerase chain reaction, MethyLight, pyrosequencing, methylation-sensitive high-resolution melting, and immunohistochemistry) to analyze O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in a series of 100 glioblastoma patients. *Cancer* 2012;118(17):4201-11.
- Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J, Schackert G, Simon M, Schnell O, et al. Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *Int J Cancer* 2012;131(6):1342-50.
- Schneider T, Mawrin C, Scherlach C, Skalej M, Firsching R. Gliomas in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(45):799-807; quiz 8.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
- van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M, van der Lee-Haarloo CR, Hegi M, Jeuken JW, et al. MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5881-6.
- Vlassenbroeck I, Califice S, Diserens AC, Migliavacca E, Straub J, Di Stefano I, et al. Validation of real-time methylation-specific PCR to determine O 6-methylguanine-DNA methyltransferase gene promoter methylation in glioma. *J Mol Diagn* 2008;10 (4):332-7.
- von Deimling A, Korshunov A, Hartmann C. The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAF fusions and IDH1 mutations. *Brain Pathol* 2011;21(1):74-87.
- Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5743-50.
- Weller M, Stupp R, Hegi ME, Van Den Bent M, Tonn JC, Sanson M, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: Why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro-oncology* 2012;14 (SUPPL.4):iv100-iv8.
- Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, van den Bent MJ, Wick W, Hegi ME. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurology* 2010;6(1):39-51.
- Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5874-80.

- Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Sabel M, Koeppen S, et al. Prognostic or predictive value of mgmt promoter methylation in malignant gliomas depends on IDH1 mutations. Neuro-oncology 2012a;Conference: 10th Congress of European Association Of NeuroOncology Marseille France. Conference Start: 20120906 Conference End: 20120909. Conference Publication: (var.pagings). 14:iii7.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncol 2012b;13(7):707-15.