

TEST COMPAGNON DE BRAFTOVI^{MC}-MEKTOVI^{MC}

Mutation V600 du gène BRAF

Avis transmis au ministre en juin 2021

Ce document d'évaluation des tests compagnons constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis des médicaments disponible ici : [[INESSS 2021](#)]

RECOMMANDATION – Mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène BRAF

Advenant l'inscription de Braftovi^{MC} en association avec Mektovi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès à la recherche des mutations V600E et V600K du gène *BRAF* aux patients atteints d'un mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique. Le code 65002 étant actuellement alloué pour la mutation V600E seulement, un ajustement au libellé du code de procédure devrait être apporté afin d'inclure les autres mutations possibles en position V600.

Indication demandée à l'INESSS

Braftovi^{MC} en association avec Mektovi^{MC} pour le traitement des patients atteints d'un mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF*.

Indication reconnue par l'INESSS

Suivant une délibération par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sur l'ensemble de la preuve, y compris la perspective des experts consultés, l'INESSS a reconnu une valeur thérapeutique à Braftovi^{MC} en association avec Mektovi^{MC} pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique présentant une mutation V600 du gène *BRAF*.

Évaluation

Le présent document 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. La méthodologie se trouve à l'annexe A.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Braftovi^{MC} (encorafénib) est un inhibiteur des tyrosines kinases *rapidly accelerated fibrosarcoma* (RAF), dont BRAF. Mektovi^{MC} (binimétinib) est un inhibiteur réversible des *mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases 1 et 2* (MEK1 et MEK2).

Santé Canada a émis, le 2 mars 2021, un avis de conformité sans condition pour Braftovi^{MC} et Mektovi^{MC} indiqués en association pour « le traitement des patients atteints d'un mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* objectivée par une épreuve validée ». Il s'agit de la première évaluation de Braftovi^{MC} en association avec Mektovi^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VOLET CLINIQUE DU TEST

Contexte d'évaluation

Le mélanome est un cancer de la peau qui prend naissance dans les mélanocytes, cellules qui produisent la mélanine. En 2020, la Société canadienne du cancer estime que 1 090 Québécois ont eu un diagnostic de mélanome¹. Dans 9 à 13 % des cas, le mélanome est diagnostiqué à un stade avancé non résecable ou métastatique, ou évolue vers ces stades². Entre 40 à 60 % des patients présentent une mutation V600 du gène *BRAF*. La mutation V600E est la plus fréquente et compte jusqu'à 90 % des cas. La mutation V600E du gène *BRAF* correspondant à une substitution de l'acide aminé valine (V) par l'acide glutamique (E) à la position 600. Les autres mutations en position V600 se retrouvent en plus faibles proportions : 8 à 20 % pour V600K (substitution par la lysine), 1 % pour V600R (substitution par l'arginine), 0,3 % pour V600M (substitution par la leucine) et 0,1 % pour V600D (substitution par l'acide aspartique) [Cheng *et al.*, 2018].

Les mutations du gène *BRAF* mènent à une activation constitutive de la voie des *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) pouvant favoriser la croissance des cellules tumorales [Davies *et al.*, 2002]. L'activation constitutive de la voie de signalisation des MAPK est souvent causée par des mutations des oncogènes *rat sarcoma virus* (*RAS*) *KRAS/NRAS* ou *BRAF* survenant dans 40 à 60 % et 10 à 30 % des cas, respectivement, toutes mutations confondues [Cheng *et al.*, 2018]. Les mutations du gène *BRAF* sont mutuellement exclusives de celles des gènes *KRAS* et *NRAS* [Akslen *et al.*, 2005].

Les protéines MEK sont des régulateurs en amont de la voie de signalisation *extracellular signal-related kinase* (ERK). L'activation incontrôlée de la voie ERK est un événement fréquemment documenté dans les cellules cancéreuses. Cette voie peut être constitutivement activée par des événements mutationnels qui surviennent dans les gènes *KRAS/NRAS*, *BRAF* ou *MEK*. La voie de signalisation MAPK/ERK joue un rôle crucial dans le développement et la progression tumorale [Savoia *et al.*, 2019].

Besoin en matière d'analyse

Un test visant à détecter la présence des mutations V600E et V600K du gène *BRAF* au sein de la tumeur est requis avant d'administrer Braftovi^{MC} en association avec Mektovi^{MC}.

¹ Informations tirées du site Web de la Société canadienne du cancer : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/melanoma/?region=qc> (consulté le 3 mai 2021).

² Informations tirées du site Web du programme américain Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> (consulté le 21 mai 2021).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

État actuel du service de laboratoire

Une analyse permettant la détection de la mutation V600E du gène *BRAF* figure au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire :

Code 65002 – Cancers; BRAF, détection de la mutation Val600Glu (TAAN) VP³ 100

L'analyse réalisée au moyen d'une technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) consiste à rechercher la mutation V600E du gène *BRAF*. Cette procédure est de hiérarchie suprarégionale⁴ et les centres désignés sont l'Hôpital général juif (HGJ), le Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) et le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) site de l'Hôtel-Dieu de Québec (HDQ).

Or, les experts consultés dans le cadre de l'évaluation des médicaments ont porté à l'attention de l'INESSS que, bien que le libellé de l'analyse figurant au Répertoire réfère uniquement à la mutation V600E, les centres désignés effectuent la recherche des autres mutations V600 du gène *BRAF* également. Selon les informations obtenues par l'INESSS, les laboratoires utilisent au besoin différentes techniques moléculaires (ex. : pyroséquençage⁵ suivi d'un séquençage de Sanger, FRET⁶ suivi d'une PCR⁷, trousse diagnostique PCR homologuée par Santé Canada Cobas^{MC} 4800 BRAF Mutation Test, HRM⁸ suivi d'un séquençage) afin de s'assurer de couvrir toutes les mutations dans le codon 600 du gène *BRAF*.

Performance clinique

Différentes techniques permettant de détecter la présence de mutations dans le codon 600 du gène *BRAF* sont disponibles. Elles comportent toutes des forces et des limites [Cheng *et al.*, 2018].

Technique d'analyse	Réactif/trousse [manufacturier]	Mutation détectée	Homologation en mélanome	Performance
Immuno-histochimie	Anti-BRAF V600E (VE1) [Ventana Medical Systems Inc.]	V600E	Santé Canada (#92325)	Sensibilité 89,2 %, Spécificité 96,2 %, VPP 97,1 %, VPN 86,2 % Confirmer les résultats par séquençage
PCR en temps réel	Cobas 4800 BRAF Mutation Test [Roche]	V600E	Santé Canada (#87602)	Sensibilité 80,5 %, Spécificité 99,4 %, VPP 98,9 %, VPN 87,2 %

³ La valeur relative est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

⁴ Le profil **suprarégional** se caractérise par des services de biologie médicale composés d'un grand nombre d'analyses ultrasécialisées. Le laboratoire de profil suprarégional se situe dans un établissement possédant une mission hospitalière universitaire ou ayant une mission suprarégionale spécifique.

⁵ Le pyroséquençage est une technique de séquençage par synthèse basé sur la détection de la lumière émise par le pyrophosphate libéré à chaque fois qu'un nucléotide est incorporé par la polymérase.

⁶ Le FRET (de l'anglais *fluorescence resonance energy transfer*) est une technique qui exploite le transfert d'énergie entre deux molécules marquées d'un fluorophore (un donneur et un accepteur). Cette technique est utile pour étudier les interactions intermoléculaires (ex. : ligand-récepteur) et intramoléculaires (ex. : repliement de l'ADN, structure d'une protéine).

⁷ La PCR (de l'anglais *polymerase-chain reaction*) est une technique de biologie moléculaire qui consiste en l'amplification en chaîne des acides nucléiques par une polymérase.

⁸ Le HMR (de l'anglais *high resolution melt*) ou courbe de fusion à haute résolution est une technique qui allie la PCR et la technologie des agents intercalants de l'ADN. Cette technique permet de mettre en évidence des différences aussi minimes qu'une seule base entre des produits d'amplification de PCR.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Technique d'analyse	Réactif/trousse [manufacturier]	Mutation détectée	Homologation en mélanome	Performance
	Diagnostics GMBH]		FDA (test compagnon du vémurafénib seul ou en association avec le cobimétinib)	Taux de concordance de 91,3 % avec le séquençage de Sanger
PCR en temps réel	THxID BRAF Kit [BioMérieux Inc.]	V600E V600K	FDA (test compagnon de l'encorafénib en association avec le binimétinib, du tramétinib et du dabrafénib)	Taux de concordance de 100 % avec le séquençage de Sanger et de 93,5 % avec le HRM
Séquençage de Sanger		toutes		Sensibilité 92-98 %, Spécificité 100 %
HRM		toutes		Sensibilité 98-100 %, Spécificité 98-100 %
Pyroséquençage		toutes		Sensibilité < 98 %, Spécificité 90-100 %

Abréviations : FDA : Food and Drug Administration; HRM : Courbes de fusion haute résolution, de l'anglais *high resolution melt*; PCR : Amplification en chaîne par polymérase, de l'anglais *polymerase chain reaction*; VPN : Valeur prédictive négative; VPP : Valeur prédictive positive

Sources : [Swetter *et al.*, 2021; Cheng *et al.*, 2018; Marchant *et al.*, 2014; Qu *et al.*, 2013]

Trajectoire diagnostique

Dans son guide de pratique clinique, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande l'utilisation de l'immunohistochimie (IHC) avec l'anticorps VE1 à des fins de criblage rapide du statut mutationnel du gène *BRAF* et ajoute que la confirmation du résultat par un test moléculaire est encouragée [Swetter *et al.*, 2021].

Les experts consultés dans le cadre de l'évaluation des médicaments ont porté à l'attention de l'INESSS que la recherche des mutations V600 du gène *BRAF* est déjà réalisée d'emblée au Québec pour le mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET INCERTITUDES

Selon les informations que l'INESSS a pu obtenir, bien que l'offre de service soit présente, il semble que les méthodes de détection utilisées pour la recherche des mutations du gène *BRAF* ne soient pas uniformes à travers la province. En effet, les centres offrant cette analyse utilisent des méthodes et des algorithmes diagnostiques différents.

VOLET ÉCONOMIQUE

Nombre d'analyses actuellement réalisées et impact potentiel de l'inscription

Selon les données médico-administratives du MSSS de 2019-2020, 3 229 analyses (code 65002) au total ont été produites par les quatre centres désignés.

Étant donné que les patients atteints de mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique ont actuellement accès à d'autres molécules ciblant le gène *BRAF* muté, soit l'association dabrafénib/tramétinib (Tafinlar^{MC}/Mekinist^{MC}) ou vémurafénib/cobimétinib (Zelboraf^{MC}/Cotellic^{MC}), l'INESSS ne prévoit pas de variation du nombre de tests advenant l'inscription de Braftovi^{MC} en association avec Mektovi^{MC} sur les listes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire associée au test fait partie intégrante de l'extrait d'avis des médicaments, veuillez vous y référer pour l'analyse détaillée [[INESSS 2021](#)].

Considérant que la recherche des mutations V600 du gène *BRAF* est déjà réalisée d'emblée au Québec pour le mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique, aucune variation de la volumétrie associée au test n'est attendue advenant l'inscription de Braftovi^{MC} en association avec Mektovi^{MC} sur les listes des médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

Akslen LA, Angelini S, Straume O, Bachmann IM, Molven A, Hemminki K, Kumar R. BRAF and NRAS mutations are frequent in nodular melanoma but are not associated with tumor cell proliferation or patient survival. *J Invest Dermatol* 2005;125(2):312-7.

Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, MacLennan GT, Montironi R. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Mod Pathol* 2018;31(1):24-38.

Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.

Marchant J, Mange A, Larrieux M, Costes V, Solassol J. Comparative evaluation of the new FDA approved THxIDTM-BRAF test with High Resolution Melting and Sanger sequencing. *BMC Cancer* 2014;14:519.

Qu K, Pan Q, Zhang X, Rodriguez L, Zhang K, Li H, et al. Detection of BRAF V600 mutations in metastatic melanoma: comparison of the Cobas 4800 and Sanger sequencing assays. *J Mol Diagn* 2013;15(6):790-5.

Savoia P, Fava P, Casoni F, Cremona O. Targeting the ERK Signaling Pathway in Melanoma. *Int J Mol Sci* 2019;20(6)

Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines[®] Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(4):364-76.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont pu être consultées.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).</p>

ANNEXE A

MÉTHODOLOGIE

Source de données

Le repérage des documents pertinents a été réalisé en consultant les bases de données suivantes : PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews).

D'autres sources d'information, comme les sites de sociétés savantes et d'autorités de santé d'autres juridictions, ont aussi été consultées. Le moteur de recherche Google a également été utilisé.

Contextualisation et consultation des parties prenantes

Les informations contextuelles ont été recueillies à partir des bases de données médico-administratives du MSSS, des données qualitatives issues de consultations d'informateurs clés œuvrant dans les laboratoires des établissements du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS) et des documents fournis par le fabricant des médicaments faisant l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).