

## TESTS COMPAGNONS DE VITRAKVI<sup>MC</sup>

### *Tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène NTRK*

**Avis transmis au ministre en mai 2021**

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

#### **RECOMMANDATION – Sarcome des tissus mous adultes**

Advenant l'inscription de Vitrakvi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des sarcomes des tissus mous adultes, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès à l'immunohistochimie (IHC) comme test de criblage d'une fusion d'un gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine), et de confirmer par séquençage de nouvelle génération (SNG), à l'exception des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), pour lesquelles l'anticorps pan-TRK n'est pas valide et où le SNG devrait être utilisé d'emblée.

De plus, l'INESSS réaffirme la pertinence d'utiliser l'analyse 65174 (translocations des sarcomes SNG) afin de préciser le diagnostic des cas rares de sarcomes où une translocation spécifique ne serait pas suspectée histologiquement. Du même coup, le résultat du test permettra de détecter les cas dont la tumeur est porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*.

#### **RECOMMANDATION – Fibrosarcome infantile**

Advenant l'inscription de Vitrakvi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des sarcomes pédiatriques, l'INESSS recommande au ministre d'assurer l'accès à l'analyse 65174 ou son équivalent (translocations des sarcomes par SNG), dont l'objectif est de préciser le diagnostic de ces patients. Du même coup, le résultat du test permettra de détecter les cas dont la tumeur est porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*.

L'analyse 65174 (ou son équivalent par SNG) ne devrait pas être utilisée pour démontrer la présence d'une fusion *NTRK*, dans le but de prescrire Vitrakvi<sup>MC</sup> à des patients atteints de cancers autres que les indications citées ici.

---

#### **Indication demandée à l'INESSS**

Traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides qui présentent une fusion d'un gène *NTRK* sans mutation de résistance acquise connue, qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes.

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).

## Indications reconnues par l'INESSS

Suivant une délibération par les membres du Comité scientifique permanent de l'INESSS sur 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 un caractère prometteur à Vitrakvi<sup>MC</sup> pour deux sites tumoraux, soit le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous.

L'INESSS procédera à une réévaluation des tests compagnons en phase avec celle du médicament, de sorte que d'autres recommandations concernant les tests visant à détecter les fusions NTRK pourraient s'ajouter aux présentes advenant qu'un caractère prometteur pour le larotrectinib s'applique à d'autres sites tumoraux. *Se référer à l'extrait d'avis du médicament pour la recommandation complète [ajouter l'hyperlien].*

---

## Évaluation

*Le présent document s'appuie 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.*

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le larotrectinib (Vitrakvi<sup>MC</sup>) est un traitement oncologique ciblant précisément les fusions des gènes *NTRK* sans égard au type histologique de la tumeur. Le traitement cible un facteur oncogénique (appelé *oncogenic driver*) plutôt qu'un type tumoral.

Santé Canada a émis, le 10 juillet 2019, un avis de conformité conditionnel pour le larotrectinib, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « pour le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides qui présentent une fusion d'un gène *NTRK* sans mutation de résistance acquise connue, qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes ». C'est la première fois que Santé Canada approuve un traitement qui pourrait être utilisé indépendamment du type tumoral et de l'âge du patient. Il s'agit de la deuxième évaluation de Vitrakvi<sup>MC</sup> par l'INESSS.

### VOLET CLINIQUE DU TEST

#### Contexte d'évaluation

Le larotrectinib est un inhibiteur sélectif des protéines TRK (TRKA, TRKB, TRKC) codées par les gènes *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, respectivement). Des événements de translocation des gènes *NTRK* avec d'autres gènes peuvent survenir et mener à la formation de protéines de fusion TRK oncogéniques. Ces protéines de fusion entraînent une activité kinase constitutive qui favorise la survie cellulaire et la prolifération tumorale [Lange et Lo, 2018].

Les fusions des gènes *NTRK* sont des événements rares (0,3 % des tumeurs solides). Elles sont observées dans divers types tumoraux dont la fréquence varie selon la localisation (0,1 à 1 % des cancers fréquents comme le cancer du poumon non à petites cellules [CPNPC] et le cancer colorectal [Gatalica *et al.*, 2019;

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).
--

Okamura *et al.*, 2018], jusqu'à 12 % des carcinomes thyroïdiens papillaires [Laetsch *et al.*, 2018] et 86 à 100 % des tumeurs rares comme le carcinome sécrétoire analogue mammaire et le fibrosarcome infantile [Okamura *et al.*, 2018]).

### Besoin en matière d'analyse

La confirmation de la présence d'une fusion NTRK est requise avant de commencer le traitement par Vitrakvi<sup>MC</sup>. La détection d'une fusion d'un gène *NTRK* peut être obtenue par des techniques usuelles de laboratoire telles que l'IHC, l'amplification en chaîne par polymérase (PCR), l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) et le SNG.

### État actuel du service de laboratoire

#### Disponibilité de l'analyse

##### *Fibrosarcome infantile*

Une analyse permettant la détection d'un seul partenaire de fusion impliquant le gène *NTRK3* pour des cas de fibrosarcome infantile 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 65040 – Fibrosarcome congénital t(12;15) (TAAN) VP<sup>1</sup> 174

L'analyse réalisée par la technique PCR consiste à rechercher la translocation ETV6/NTRK3 dans un échantillon sanguin, tumoral ou de moelle osseuse. Cette procédure réalisée au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) est de hiérarchie suprarégionale<sup>2</sup>. D'après les experts consultés dans le cadre de l'évaluation du médicament, le délai d'obtention des résultats n'excède généralement pas 2 semaines; les résultats peuvent néanmoins être obtenus en moins de 4 jours selon le statut prioritaire. Selon les données médico-administratives du MSSS, 5 analyses ont été réalisées en 2019-2020.

##### *Sarcome des tissus mous*

Une analyse par SNG permettant, entre autres, la détection des fusions des gènes *NTRK* pour des cas de sarcome des tissus mous et osseux figure au Répertoire :

#### Code 65174 – Sarcome des tissus mous et osseux; analyse des translocations (SNG) VP 905

L'introduction de cette analyse dans le Répertoire a fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS [2019]. L'analyse est indiquée pour la recherche des translocations diagnostiques des sarcomes des tissus mous et osseux chez les patients qui ont reçu un diagnostic de sarcome posé par histologie conventionnelle et dont le sous-type est associé à une translocation spécifique, afin d'y confirmer le diagnostic ou d'y exclure un diagnostic différentiel. Le panel détecte des fusions possibles pour 507 translocations impliquant plus de 90 gènes dont *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*. Cette procédure est de hiérarchie suprarégionale et les centres désignés sont le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), le Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval (CHU de Québec – UL), l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) et le CHUSJ. Les plateformes utilisées et la configuration exacte des panels pourraient être différentes d'un centre à l'autre.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Le profil **suprarégional** se caractérise par des services de biologie médicale composés d'un grand nombre d'analyses ultraspécialisées. Le laboratoire de profil suprarégional se situe dans un établissement possédant une mission hospitalière universitaire ou ayant une mission suprarégionale spécifique.

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).

## Performance clinique

Différentes techniques permettant de détecter la présence de fusions NTRK sont disponibles [Hsiao *et al.*, 2019; Penault-Llorca *et al.*, 2019]. Elles comportent toutes des forces et des limites à considérer, comme résumé dans le tableau à l'annexe B [Marchio *et al.*, 2019]. L'IHC, le FISH et la PCR sont des techniques moins coûteuses que le SNG qui peuvent être réalisées en 1 à 2 jours. L'IHC permet de détecter le niveau d'expression de la protéine de fusion et, contrairement au FISH et à la PCR, ne nécessite pas que soit connu à l'avance le partenaire de fusion du gène *NTRK*. Quant au SNG, il peut prendre jusqu'à une semaine avant de générer des résultats et est environ 10 fois plus dispendieux que l'IHC. Toutefois, il permet de détecter plusieurs altérations génomiques différentes et nouvelles dans un même test.

Dans le cadre de l'étude CANTRK [Tsao *et al.*, 16-20 November 2020], le fabricant a financé la validation de différentes plateformes permettant la détection des fusions NTRK par IHC et par SNG dans cinq laboratoires du Québec (annexe C), soit l'Hôpital général juif (HGJ), l'HMR, le CUSM, le CHU de Québec – UL, le site de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) et le Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM). Ces centres possèdent donc l'expertise requise pour effectuer la recherche des fusions NTRK.

L'IHC permet de détecter une surexpression des protéines TRK et, donc, indirectement la présence d'une fusion d'un gène *NTRK*. Il s'agit d'une technique rapide et utile pour le criblage de routine. Des études utilisant la trousse VENTANA pan-TRK (anticorps monoclonal, clone EPR17341)<sup>3</sup> distribuée par Roche et homologuée (#102167) par Santé Canada en 2018 ont démontré une expression positive des protéines TRK dans différents échantillons de tumeurs [Gatalica *et al.*, 2019; Hsiao *et al.*, 2019; Hung *et al.*, 2018; Hechtman *et al.*, 2017; Murphy *et al.*, 2017]. La performance de l'IHC pan-TRK a été comparée au SNG basé sur l'ARN réalisé avec le panel Archer<sup>MC</sup> FusionPlex<sup>MC</sup> RNA Assay (Illumina). L'IHC pan-TRK a démontré une sensibilité variant de 75 à 92 % et une spécificité variant de 96 à 100 % [Gatalica *et al.*, 2019; Hechtman *et al.*, 2017]. Les résultats IHC positifs doivent être suivis d'un test de confirmation utilisant une méthode moléculaire, préférentiellement du SNG basé sur l'ARN [Brčić *et al.*, 2021]. La confirmation par SNG des résultats positifs (ou équivoques) obtenus du criblage préalable par IHC est une manière efficiente de détecter les patients présentant des fusions des gènes *NTRK* [Murphy *et al.*, 2017].

Le SNG est une méthode précise pour détecter les fusions des gènes *NTRK*, avec une sensibilité et une spécificité élevées. Son principal avantage est de pouvoir détecter de multiples événements oncogènes en plus des fusions de gènes *NTRK*, et ce, à partir d'un seul échantillon tumoral. Des approches différentes basées sur l'ADN ou l'ARN tumoral peuvent mettre en évidence les fusions des gènes. Le principal défaut du SNG basé sur l'ADN réside dans son incapacité à détecter toutes les fusions des gènes *NTRK*, en particulier celles impliquant *NTRK2* et *NTRK3*, qui ont de grandes régions introniques. Cette contrainte ne se présente pas pour le SNG basé sur l'ARN; toutefois, l'ARN est plus complexe à manipuler que l'ADN [Hsiao *et al.*, 2019; Marchio *et al.*, 2019; Penault-Llorca *et al.*, 2019].

---

<sup>3</sup> Informations disponibles sur le site Web de Roche : <https://diagnostics.roche.com/us/en/landing-pages/ventana-pan-trk--epr17341--assay.html> (consulté le 16 mars 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).

## Trajectoire diagnostique

Des algorithmes issus d'un consensus d'experts canadiens ont été publiés récemment pour des populations adultes [Bebb *et al.*, 2021] et pédiatriques [Perreault *et al.*, 2021] atteintes de cancers susceptibles de présenter des fusions NTRK. Les algorithmes détaillés figurent à l'annexe D. Voici un résumé de leurs recommandations concernant le fibrosarcome infantile et les sarcomes des tissus mous :

Population visée	Tumeur	Analyse des fusions NTRK
Pédiatrie	Sarcomes infantiles	SNG ou IHC (confirmer par SNG)
Adulte	Sarcomes des tissus mous	GIST* par SNG et autres sous-types par IHC (confirmer par SNG)

Sources : [Bebb *et al.*, 2021; Perreault *et al.*, 2021]

Abréviations: GIST : Tumeur stromale gastro-intestinale, de l'anglais *gastro intestinal stromal tumor*; IHC : Immunohistochimie; SNG : Séquençage de nouvelle génération.

\* Il n'est pas recommandé de rechercher la présence de fusions NTRK par IHC dans les cas de GIST, puisque l'anticorps pan-TRK a été associé avec une coloration non spécifique de ce type de tissu. L'interprétation du résultat pourrait mener à un sous-diagnostic [Bebb *et al.*, 2021].

## Perspective des experts de laboratoire

L'INESSS a formé un groupe de discussion avec des experts québécois de diagnostic moléculaire (pathologie et génétique). L'échange portait sur l'ensemble des indications réclamées par le fabricant dans sa demande d'évaluation du médicament, c'est-à-dire pour toutes les tumeurs solides. Selon les experts consultés, advenant l'inscription de Vitrakvi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, à l'exception des sarcomes infantiles qui devraient avoir accès au SNG, l'analyse par IHC devrait être réalisée en guise de criblage. Les résultats positifs ou équivoques devraient être confirmés par la suite par SNG. Certains cas, à la discrétion du clinicien et selon le stade du cancer et le risque encouru, pourraient bénéficier d'emblée de l'analyse par SNG. Les experts consultés soutiennent que l'augmentation de la volumétrie attendue pour l'IHC qui serait générée par l'inscription de Vitrakvi<sup>MC</sup> sur les listes pourrait être prise en charge par les laboratoires québécois, à condition d'obtenir le financement et le soutien organisationnel adéquats.

## Perspective du fabricant

La perspective du fabricant est alignée sur les principes généraux issus des consensus d'experts canadiens publiés [Bebb *et al.*, 2021; Perreault *et al.*, 2021].

## Programme de soutien

Le fabricant a mis en place un programme de soutien national provisoire nommé FasTRK qui consiste à assurer la détection des fusions des gènes *NTRK* en attendant que les infrastructures soient mises en place et que l'analyse soit couverte par le régime provincial. Ce programme est en vigueur jusqu'à l'été 2022. Les analyses de ce programme sont réalisées en collaboration avec le laboratoire LifeLabs et le Kingston Health Sciences Centre (KHSC). Un projet de partenariat avec [REDACTED] fait actuellement l'objet de discussions afin que ce centre puisse combler l'offre de service à travers le programme de soutien FasTRK. Ce programme pourrait notamment être utile pour la recherche d'autres partenaires de fusions chez les patients atteints de fibrosarcome infantile qui ne présenteraient pas la translocation ETV6/NTRK3 détectée par l'analyse 65040.

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).

### Programmes de recherche nationaux

Le fabricant ainsi qu'un des experts cliniques consultés dans le cadre de l'évaluation du médicament ont porté à l'attention de l'INESSS que la Fondation Charles-Bruneau finance des programmes permettant la recherche de plusieurs partenaires de fusion, dont ceux impliquant les gènes *NTRK*. L'Hôpital Sainte-Justine collabore actuellement avec le programme pancanadien PROFYLE qui met à profit des outils moléculaires de nouvelle génération dans le but d'identifier des biomarqueurs spécifiques qui pourraient s'avérer des cibles pour le traitement du cancer métastatique et réfractaire. Ce programme, mené à l'échelle du Québec, constitue une avenue par laquelle la détection des fusions des gènes *NTRK* est effectuée. Par ailleurs, dans le cadre du programme SIGNATURE, l'Hôpital Sainte-Justine a mis en place, pour les enfants atteints de cancers du cerveau, le séquençage de l'ARN ou encore le séquençage de l'exome entier au moment du diagnostic. Ce programme vise à s'étendre éventuellement à tous les centres hospitaliers pour enfants de la province.

### **CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET INCERTITUDES**

L'INESSS a jusqu'à présent fait preuve de prudence en ce qui concerne les panels de gènes. Il est crucial que le clinicien qui demande un panel le fasse dans un but précis pour lequel l'analyse est indiquée. C'est une des raisons pour laquelle, pour certains panels, l'INESSS a recommandé que les résultats liés à des gènes en particulier soient masqués pour cause de données probantes insuffisantes quant à leur utilité clinique. La surinvestigation, la prise en charge associée à des anomalies génétiques de signification inconnue ou encore les découvertes fortuites constituent dans ce contexte un enjeu important.

### **VOLET ÉCONOMIQUE**

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

En 2019-2020, selon les données médico-administratives du MSSS, 155 analyses ont été réalisées, tous sarcomes confondus (y compris le fibrosarcome infantile) pour les 9 codes du Répertoire (annexe E). L'INESSS évalue à environ 250 le nombre de sarcomes qui seront diagnostiqués au Québec annuellement au courant des 3 prochaines années.

Actuellement, environ 95 % des patients atteints de sarcomes bénéficient d'une confirmation ou d'une précision de leur diagnostic au moyen des analyses déjà en place (voir le tableau à l'annexe E). Selon les experts consultés dans le cadre de l'évaluation du médicament, advenant l'inscription de Vitrakvi<sup>MC</sup> sur les listes, la totalité des patients diagnostiqués sera testée par un panel SNG pour les fusions *NTRK* au moment du diagnostic. Or, il demeure possible que certains patients, qui n'auraient pas eu accès à un panel au préalable dans l'algorithme diagnostic, puissent devoir recourir à un test de détection des fusions *NTRK* à des fins thérapeutiques. Dans un tel cas, la recherche de fusions *NTRK* par IHC serait l'avenue à privilégier et cela pourrait contribuer à faire varier la volumétrie du test.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

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

L'INESSS n'envisage pas de coûts supplémentaires liés à ces analyses advenant l'inscription de Vitrakvi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, puisque dans les cas des fibrosarcomes infantiles et des sarcomes des tissus mous, la majorité des patients sont déjà testés au diagnostic. Toutefois, le caractère novateur du

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).
--

médicament, jumelé à son potentiel agnostique, pourrait créer, du moins dans les premières années, un engouement pour la recherche des fusions NTRK dans d'autres types tumoraux, de sorte qu'une augmentation de la volumétrie, difficile à chiffrer à cette étape, pourrait être engendrée. Il est important de rappeler que l'utilisation de l'analyse 65174 par SNG actuellement indiquée à des fins de précision diagnostique pourrait éventuellement servir à offrir Vitrakvi<sup>MC</sup>. L'accès à cette analyse dans le but d'administrer Vitrakvi<sup>MC</sup> doit être réservé uniquement aux patients atteints d'un sarcome des tissus mous.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A, et al. Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. *Curr Oncol* 2021;28(1):523-48.
- Brčić I, Godschachner TM, Bergovec M, Igrec J, Till H, Lackner H, et al. Broadening the spectrum of NTRK rearranged mesenchymal tumors and usefulness of pan-TRK immunohistochemistry for identification of NTRK fusions. *Mod Pathol* 2021;34(2):396-407.
- Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32(1):147-53.
- Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol* 2017;41(11):1547-51.
- Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, Aisner DL. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *J Mol Diagn* 2019;21(4):553-71.
- Hung YP, Fletcher CDM, Hornick JL. Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. *Histopathology* 2018;73(4):634-44.
- INESSS. Analyse des translocations des sarcomes des tissus mous et osseux par SNG. Gouvernement du Québec 2019;Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS): [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Mai\\_2019/INESSS\\_6-Analyse-translocations-sarcomes-tissus-mous-osseux-SNG.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mai_2019/INESSS_6-Analyse-translocations-sarcomes-tissus-mous-osseux-SNG.pdf).
- Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):705-14.
- Lange AM et Lo HW. Inhibiting TRK Proteins in Clinical Cancer Therapy. *Cancers (Basel)* 2018;10(4)
- Marchio C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019;
- Murphy DA, Ely HA, Shoemaker R, Boomer A, Culver BP, Hoskins I, et al. Detecting Gene Rearrangements in Patient Populations Through a 2-Step Diagnostic Test Comprised of Rapid IHC Enrichment Followed by Sensitive Next-Generation Sequencing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017;25(7):513-23.

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).

Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. JCO Precis Oncol 2018;2018

Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. J Clin Pathol 2019;72(7):460-7.

Perreault S, Chami R, Deyell RJ, El Demellawy D, Ellezam B, Jabado N, et al. Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Pediatric Patients. Curr Oncol 2021;28(1):346-66.

Tsao MS, Torlakovic E, Stockley T, Lo B. CANTRK: A Canadian Multi-Centre NTRK Gene Fusion Testing Validation in Solid Tumors Project. In Proceedings of the Association for Molecular Pathology Annual Meeting, Virtual, 16-20 November 2020;ST07.

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

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).



## **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 du médicament 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.

<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 B

### Résumé des forces et limites des principales approches techniques permettant la détection des fusions NTRK selon l'ESMO

Method	Sensitivity	Specificity	Detection of all fusion genes	Detection of partner	Detection of expression	Screening
IHC	High <sup>1</sup>	High <sup>2</sup>	Yes	No	Yes	Yes
FISH <sup>3</sup>	High	High	One per probe	No	No	No
RNA seq NGS	High	High	Yes	Yes	Yes	Yes
DNA seq <sup>3</sup>	Moderate	High	Yes	Yes	No	Yes

<sup>1</sup>false negatives reported mainly in *NTRK3* fusions;

<sup>2</sup>in the absence of smooth muscle/ neuronal differentiation;

<sup>3</sup>detected rearrangements by DNA-based assays may not result in fusions, correlation with surgical pathology and predicted transcript (for sequencing) is needed.

Source : Informations tirées de [Marchio *et al.*, 2019]

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).

## ANNEXE C

### Aperçu de la détection des fusions des gènes *NTRK* par SNG au Québec dans le cadre de l'étude CANTRK financée par le fabricant de Vitrakvi<sup>MC</sup> (Bayer)

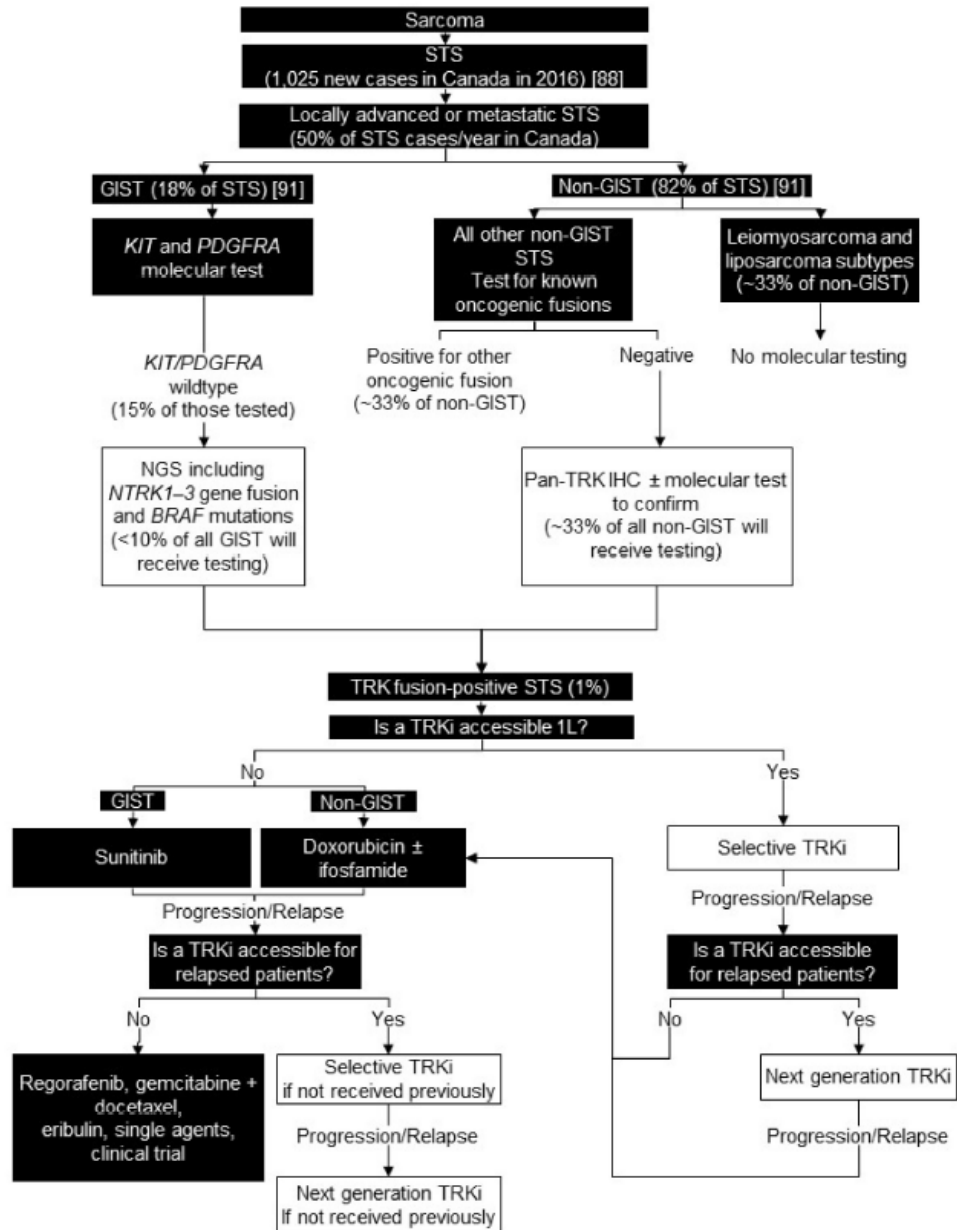
Laboratoires	Panels SNG
Hôpital général juif	[REDACTED] [REDACTED]
Hôpital Maisonneuve-Rosemont	[REDACTED]
Centre universitaire de santé McGill	[REDACTED]
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec	[REDACTED]
Centre hospitalier universitaire de Montréal	[REDACTED]

Source : informations tirées des documents fournis par le fabricant du médicament Vitrakvi<sup>MC</sup> (Bayer)

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).

ANNEXE D

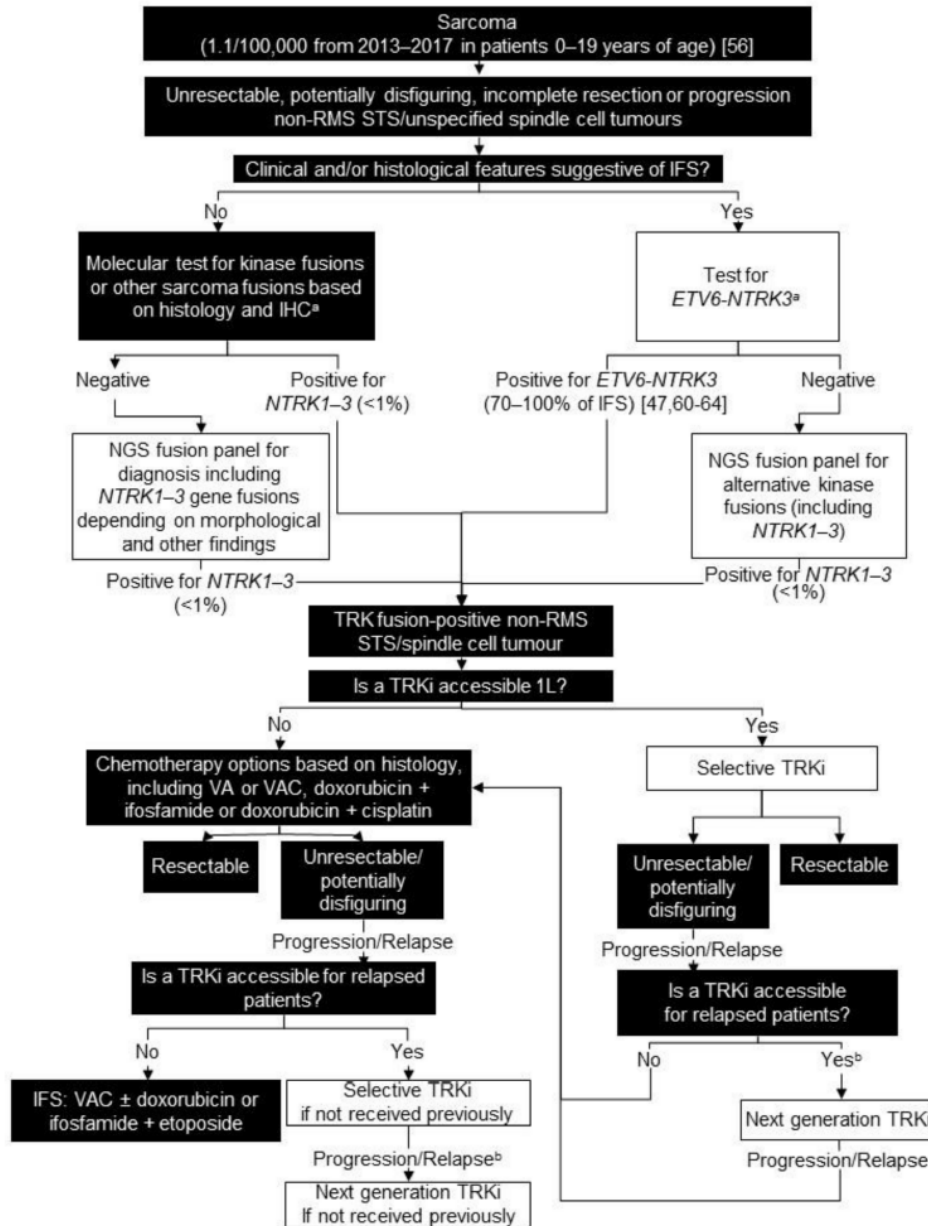
Algorithme clinique du consensus canadien concernant la détection des fusions NTRK chez les adultes



Source : [Bebb *et al.*, 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).

## Algorithme clinique du consensus canadien concernant la détection des fusions NTRK en pédiatrie



Source : [Perreault *et al.*, 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).

## ANNEXE E

### Analyses figurant actuellement au Répertoire et permettant la stratification diagnostique des différents sous-types de sarcomes

Code du Répertoire	Sous-type de sarcomes	Translocation recherchée	Modalité diagnostique	Centre désigné
65014	Chondrosarcome myxoïde	EWSR1-TEC de la t(9;22) TAF2N-TEC de la t(9;17)	PCR	CHUSJ
65030	Dermatofibrosarcome	COL1A1-PDGFB de la t(17;22)	PCR	CHU de Qc
65040	Fibrosarcome congénital	<b>ETV6-NTRK3</b> de la t(12;15)	PCR	CHUSJ
65130	Liposarcome myxoïde	FUS-CHOP de la t(12;16) EWSR1-CHOP de la t(12;22)	PCR	CHU de Qc
65162	Rhabdomyosarcome alvéolaire	PAX3-FOXO1 de la t(2;13) PAX7-FOXO1 de la t(1;13)	PCR	CUSM, CHUSJ, CHU de Qc
65164	Sarcome à cellules claires ou histiocytome fibreux angiomatoïde	FUS-ATF1 de la t(12;16) EWSR1- CREB1 de la t(12;22)	PCR	CHU de Qc
65166	Sarcome alvéolaire des tissus mous	ASPL-TFE3 de la t(X;17)	PCR	CHU de Qc
65168	Sarcome Ewing	EWS/FL1 de la t(11;22) EWS/ERG de la t(21;22)	PCR	CUSM, CHUSJ, CHU de Qc
65170	Sarcome fibromyxoïde de bas grade	FUS-CREB3L2 de la t(7;16) FUS-CREB3L1 de la t(11;16)	PCR	CUSM, CHU de Qc
65172	Sarcome synovial	SS18-SSX1 de la t(X;18) SS18-SSX2 de la t(X;18) SS18-SSX4 de la t(X;18)	PCR	CUSM, CHU de Qc

Abréviations : CHU de Qc : Centre hospitalier universitaire de Québec; CHUSJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine; CUSM : Centre hospitalier universitaire de Montréal; PCR : Amplification en chaîne par polymérase (de l'anglais *polymerase chain reaction*); SNG : Séquençage de nouvelle génération.

Source : données médico-administratives du MSSS

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).