

TEST COMPAGNON DE RETEVMO^{MC}

Cancer médullaire de la thyroïde

Avis transmis au ministre en avril 2023

Ce document d'évaluation du test compagnon constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament consultable ici : [\[INESSS 2023\]](#)

RECOMMANDATION – TEST COMPAGNON

Advenant l'inscription de Retevmo^{MC} pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) non résécable de stade avancé ou métastatique comportant des mutations dans le gène codant pour le récepteur à activité tyrosine kinase *RET* (*rearranged during transfection*), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès à la recherche des mutations somatiques du gène *RET* aux patients atteints d'un CMT, notamment par l'implantation de l'analyse (code 65224) réalisée par séquençage de nouvelle génération (SNG).

Indication reconnue par l'INESSS pour le remboursement du médicament

L'INESSS recommande l'inscription de Retevmo^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un CMT respectant les conditions énoncées dans l'extrait d'avis du médicament.

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 consultables au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS. La méthodologie se trouve à l'annexe A.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le selpercatinib (Retevmo^{MC}) est un inhibiteur de tyrosine kinase compétitif pour le site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) du récepteur à activité tyrosine kinase *RET* (*rearranged during transfection*). Il cible de manière sélective les altérations du gène *RET*, ce qui empêche la croissance tumorale [Drilon *et al.*, 2018].

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).

VOLET CLINIQUE DU TEST

Contexte d'évaluation

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) représente environ 5 % de tous les cancers de la thyroïde¹. Il se développe aux dépens des cellules C (ou cellules parafolliculaires) de la thyroïde. La majorité des CMT sont sporadiques (75 % des cas), les autres sont héréditaires [Wells *et al.*, 2015]. Depuis la découverte de l'oncogène *RET* en 1985, plus de 100 altérations impliquant le gène *RET* ont été trouvées chez des patients atteints de CMT sporadique et héréditaire [Salvatore *et al.*, 2021]. Environ 50 % des cas sporadiques présentent des mutations somatiques dans le gène *RET*, tandis que la quasi-totalité des cas héréditaires présente une mutation *RET* germinale [Vuong *et al.*, 2018]. Les altérations géniques *RET* associées au CMT sont de type gain de fonction et sont responsables de l'activation constitutive des voies de signalisation en aval (RAS/MAPK/ERK, PI3K/AKT et phospholipase C-γ) conduisant à la prolifération, à la migration et à la différenciation cellulaires [Ibáñez, 2013].

Besoin en matière d'analyse

La confirmation de la présence d'une mutation du gène *RET*, germinale ou somatique, est requise pour cibler les patients atteints d'un CMT admissibles au selpercatinib.

État actuel du service de laboratoire

Mutations germinales

Une analyse permettant la détection des mutations germinales du gène *RET* 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 55172 – Néoplasie endocrinienne multiple type 2 (MEN2); RET; (7 exons) (séquençage), VP² 491.

Cette procédure est de hiérarchie suprarégionale³ et le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) est le seul qui est désigné. Au cours des 5 dernières années, 38 analyses en moyenne ont été produites annuellement.

La détection des mutations germinales du gène *RET* fait partie de la trajectoire diagnostique du CMT. Elle est effectuée uniquement sur des échantillons sanguins. Lors de son inscription dans le Répertoire, elle était réalisée par séquençage Sanger et seuls les 7 exons le plus fréquemment mutés dans le syndrome de néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (MEN2)⁴ étaient séquencés. Avec l'avènement des nouvelles techniques de diagnostic moléculaire, cette analyse maintenant réalisée par séquençage de nouvelle génération permet le séquençage du gène *RET* en entier.

¹ Société canadienne du cancer [site Web]. Consultable à : <https://cancer.ca/en/> (consulté le 2 mars 2023).

² La valeur pondérée est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

³ 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 assumant une mission hospitalière universitaire ou une mission suprarégionale particulière.

⁴ La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) est la forme héréditaire du CMT. Il existe trois sous-types caractérisés principalement par l'association du CMT à d'autres tumeurs endocrines [Wells *et al.*, 2015].

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).

Mutations somatiques

Une analyse permettant la détection des mutations somatiques du gène *RET* dans le cancer de la thyroïde figurera sous peu dans la mise à jour 2023-2024 du Répertoire : Code 65224 – Panel multigène à but diagnostique, pronostique ou prédictif pour le cancer de la thyroïde (SNG, Focus panel), VP⁵ 605.

L'analyse est réalisée par séquençage de nouvelle génération (SNG) sur des échantillons de biopsies tumorales. L'objectif de cette procédure est d'établir, de préciser ou de confirmer un diagnostic, en plus d'évaluer le pronostic et d'orienter la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la thyroïde [INESSS, 2022].

La trousse utilisée permet d'analyser simultanément l'ADN et l'ARN. Les acides nucléiques sont utilisés pour la préparation des bibliothèques et le séquençage est réalisé à l'aide de la plateforme MiSeq^{MC} d'Illumina^{MC} (moyen débit). L'analyse permet la détection des variants somatiques, dont les variations de nombre de copies, les insertions, les délétions, les variations nucléotidiques simples à partir de l'ADN (41 gènes) et les fusions oncogéniques à partir de l'ARN (23 gènes)⁶.

Parmi les 52 gènes séquencés lors de cette procédure, 5 cibles⁷ ont été initialement retenues en raison de leur pertinence clinique pour la prise en charge du cancer de la thyroïde, dont *RET* [INESSS, 2022].

L'implantation de ce panel pour tumeurs somatiques de la thyroïde est prévue dans 2 laboratoires de diagnostic moléculaire (hiérarchie suprarégionale). Cependant, comme aucun échéancier n'est précisé quant à son déploiement, cette procédure pourrait momentanément ne pas être accessible dans les établissements désignés.

Guides de pratique et lignes directrices

La dernière révision du guide de pratique clinique pour la prise en charge du CMT de l'American Thyroid Association Guidelines [Wells *et al.*, 2015] a émis des recommandations quant au diagnostic des patients présumément atteints de CMT. Les patients présentant un phénotype de CMT doivent être testés pour rechercher les mutations somatiques du gène *RET*. Les patients présentant un CMT sporadique présumé doivent subir des tests génétiques pour détecter une mutation germinale *RET*, auquel cas, un conseil génétique doit être proposé aux parents et à la fratrie.

ENJEUX

Uniformité des méthodes d'analyse

Les méthodologies utilisées pour le SNG et l'exhaustivité des panels oncologiques pourraient varier entre les laboratoires. Les méthodes d'analyse utilisées et les cibles rapportées dans le rapport médical devraient être uniformes entre les centres désignés pour effectuer la procédure.

⁵ La valeur pondérée est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

⁶ Liste des gènes (41) dont les variants somatiques sont détectés à partir de l'ADN : *AKT1, ALK, AR, BRAF, CCND1, CDK4, CDK6, CTNNA1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, MTOR, MYC, MYCN, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, RET, ROS1* et *SMO*.

Liste des gènes (23) dont les variants somatiques sont détectés à partir de l'ARN : *ABL1, ALK, AKT3, AXL, BRAF, EGFR, ERBB2, ERG, ETV1, ETV4, ETV5, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PPARG, RAF1, RET* et *ROS1*.

⁷ Cibles de l'AmpliSeq^{MC} Focus Panel^{MC} dont l'information serait rapportée dans le rapport médical : *ALK, EGFR, ROS1, KRAS, MET, RET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, ERBB2* et *BRAF*.

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).

Implantation de l'analyse

Le délai de réponse prévu entre la réception de l'échantillon et la transmission des résultats est de 10 jours. Durant la phase d'implantation des analyses somatiques par panel de gènes, il est attendu que les délais soient difficiles à respecter et qu'ils puissent atteindre quelques semaines à certains endroits. Par ailleurs, bien qu'il soit attendu que l'utilisation d'un panel multigénique améliore ultimement le flux de travail dans les laboratoires, le besoin d'ajouter des ressources est incontournable, notamment pour accélérer la validation analytique et la gestion des données bio-informatiques générées.

VOLET ÉCONOMIQUE

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

Considérant que la détection des mutations germinales *RET* est déjà offerte et effectuée, et qu'un très faible nombre de patients (4 à 6 nouveaux patients par année) atteints d'un CMT non résécable de stade avancé ou métastatique pourrait nécessiter la détection des mutations somatiques *RET* afin de bénéficier du selpercatinib, l'incidence budgétaire attendue de la hausse de la volumétrie des analyses biomédicales est faible et n'a donc pas été évaluée.

L'analyse économique complète fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament; veuillez le consulter pour l'analyse détaillée [[INESSS 2023](#)].

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(3):151-67.

Ibáñez CF. Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013;5(2)

INESSS. Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus Panel (Illumina) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. État des connaissances rédigé par Simon Bélanger, Richard Bisaillon, Catherine Gravel, Léon Nshimyumukiza et Alexandre Paré. Québec, Qc. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). 2022: Consultable à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Focus_panel_EC.pdf.

Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M. The importance of the RET gene in thyroid cancer and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(5):296-306.

Vuong HG, Odate T, Ngo HTT, Pham TQ, Tran TTK, Mochizuki K, et al. Clinical significance of RET and RAS mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(6):633-41.

Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.

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 pays ou territoires, ont aussi été consultés. 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>
