

TEST COMPAGNON DE RETEVMO^{MC}

Cancer du poumon non à petites cellules

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 du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, et comportant une fusion 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 du gène *RET* pour les patients atteints d'un CPNPC, notamment par l'analyse (code 65220) 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 CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* 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

Les réarrangements du gène *RET* sont observés chez 1 à 2 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et ont tendance à être mutuellement exclusifs des autres mutations retrouvées dans ce type de cancer [Michels *et al.*, 2016; Lipson *et al.*, 2012]. Depuis leur découverte en 2012, au moins 12 gènes partenaires de fusion dans le gène *RET*¹ ont été détectés dans le CPNPC, le plus courant et le mieux caractérisé étant le gène *KIF5B* suivi du gène *CCDC6* (70 à 90 % et 10 à 25 % des cas, respectivement) [Cascetta *et al.*, 2021; Ou et Zhu, 2020; Gautschi *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2017; Velcheti *et al.*, 2017; Drilon *et al.*, 2016; Farago *et al.*, 2015; Tsuta *et al.*, 2014; Ju *et al.*, 2012; Kohno *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2012; Lipson *et al.*, 2012; Takeuchi *et al.*, 2012]. Ces altérations géniques de type gain de fonction 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 fusion dans le gène *RET* est requise pour déterminer quels sont les patients admissibles au selpercatinib. La méthode de diagnostic moléculaire privilégiée pour détecter ces fusions est le séquençage de nouvelle génération [INESSS, 2023; Ionescu *et al.*, 2022; Belli *et al.*, 2021].

État actuel du service de laboratoire

Une analyse servant à la détection des fusions du gène *RET* par séquençage de nouvelle génération (SNG) figure depuis peu 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 65220 – Panel multigène à but diagnostique, pronostique ou prédictif pour cancer broncho-pulmonaire (SNG), VP² 578.

Cette procédure a pour objectif d'établir, de préciser ou de confirmer un diagnostic, d'évaluer le pronostic et d'orienter la prise en charge des patients atteints d'un cancer du poumon. Il est prévu que l'analyse soit accessible dans 5 grappes où 7 laboratoires de diagnostic moléculaire de hiérarchie suprarégionale³ sont en activité :

¹ *KIF5B-RET*, *CCDC6-RET*, nuclear receptor coactivator 4 [*NCOA4*]-*RET*, myosin VC [*MYO5C*]-*RET*, EPH receptor A5 [*EPHA5*]-*RET*, tripartite motif containing 33 [*TRIM33*]-*RET*, CAP-Gly domain containing linker protein family member 1 [*CLIP1*]-*RET*, ELKS/RAB6-interacting/CAST family member 1 [*ERC1*]-*RET*, phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein [*PICALM*]-*RET*, FERM domain containing 4A [*FRMD4A*]-*RET*, RUN and RYVE domain containing 2 [*RUFY2*]-*RET*, tripartite motif containing 24 [*TRIM24*]-*RET*

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.

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).

Grappe	Établissement/laboratoire
Capitale-Nationale	IUCPQ – Université Laval
Estrie	CHUS – Hôpital Fleurimont
Montréal – CHUM	CHUM et Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Montréal – CUSM	CUSM – site Glen et Hôpital général juif
Montréal – CHU Sainte-Justine	CHU Sainte-Justine

Abréviations : CHU : Centre hospitalier universitaire; CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal; CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; CUSM : Centre universitaire de santé McGill; IUCPQ : Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

Cette procédure ayant récemment fait l'objet d'un état des connaissances par l'INESSS est toujours en cours d'implantation [INESSS, 2022]. Par conséquent, l'analyse du statut mutationnel de *RET* par SNG pourrait momentanément ne pas être accessible à tous.

Méthode actuellement utilisée

Bien que d'autres types de panels puissent être utilisés dans certains établissements⁴, la trousse commerciale AmpliSeq^{MC} Focus Panel, qui cible 52 gènes⁵ associés aux tumeurs solides, est actuellement celle déployée au Québec. D'après les spécifications du fabricant de la trousse, elle est destinée à un usage de recherche uniquement et n'a reçu aucune homologation de la part de Santé Canada.

Modalité d'administration du test

Cette trousse 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, 11 d'entre eux⁷ ont été retenus en raison de leur pertinence clinique pour la prise en charge du CPNPC, dont *RET* [INESSS, 2022].

Performance clinique

En génétique somatique, la validité clinique d'une analyse multigénique effectuée par SNG est définie par sa capacité à établir de manière précise et fiable la séquence des gènes ou des locus d'intérêt clinique à partir de tissus tumoraux [INESSS, 2015]. Ainsi, la qualité des échantillons biologiques utilisés (intégrité de l'ADN et de l'ARN, pourcentage de cellules tumorales dans l'échantillon, hétérogénéité tumorale) peut entraîner des répercussions sur la performance (sensibilité) de l'analyse.

⁴ Le laboratoire de l'IUCPQ – Université Laval a validé un SNG avec l'Archer^{MC} FusionPlex^{MC} Lung, panel de 15 cibles comprenant la détection de 3 partenaires de fusions du gène *RET* (*KIF5B-RET*, *CCDC6-RET*, *NCOA4-RET*) [Desmeules *et al.*, 2022].

⁵ AmpliSeq^{MC} for Illumina^{MC} Focus Panel [site Web]. Consultable à : <https://www.illumina.com/products/by-type/sequencing-kits/library-prep-kits/ampliseq-focus-panel.html> (consulté le 23 février 2023).

⁶ Liste des gènes (41) dont les variants somatiques sont détectés à partir de l'ADN : *AKT1*, *ALK*, *AR*, *BRAF*, *CCND1*, *CDK4*, *CDK6*, *CTNNB1*, *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 Gènes de l'AmpliSeq^{MC} Focus Panel 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).

Par ailleurs, l'analyse multigénique effectuée par SNG ne permet pas la détection de tous les variants possibles pour les gènes testés. En effet, seules les régions où se trouvent des altérations somatiques récurrentes (aussi appelées *hot spots*) de l'ADN ou de l'ARN sont couvertes par cette analyse. De plus, un résultat négatif ne permet pas d'exclure la présence d'altérations qui se situeraient sous le seuil de détection de l'analyse. De surcroît, cette procédure ne permet pas la distinction définitive entre des variants somatiques et germinaux.

Guides de pratique et lignes directrices

Selon un consensus d'experts canadiens, toutes les altérations géniques pouvant être ciblées par un traitement approuvé devraient faire partie d'une détection de routine pour les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde avancé ou métastatique tel que décrit par les recommandations canadiennes actuelles [Ionescu *et al.*, 2022], et les lignes directrices internationales dont font partie l'European Society for Medical Oncology (ESMO), le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), le College of American Pathologists (CAP), l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), l'Association for Molecular Pathology (AMP) et l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour le CPNPC sont en faveur de l'utilisation du SNG et d'un panel multigénique comprenant le gène *RET* [Hendriks *et al.*, 2023; Owen *et al.*, 2023; Ettinger *et al.*, 2022; Mosele *et al.*, 2020; Kalemkerian *et al.*, 2018; Lindeman *et al.*, 2018].

Selon l'algorithme d'investigation proposé par des experts québécois de diagnostic moléculaire [INESSS, 2023] et un consensus d'experts canadiens, il est recommandé que toutes les altérations géniques (fusions de gènes, variantes du nombre de copies, variantes d'un seul nucléotide, petites insertions/délétions) soient testées par SNG avec un panel complet qui comprend les gènes d'intérêt pour les patients chez qui a été diagnostiqué un CPNPC non épidermoïde. Avec l'objectif d'obtenir le résultat dans un délai opportun, il est aussi recommandé que ces analyses par panel soient entreprises à l'initiative du pathologiste au moment du diagnostic initial, en tant que test réflexe [Ionescu *et al.*, 2022].

ENJEUX

Uniformité des méthodes d'analyse

Les méthodologies de SNG et l'exhaustivité des panels oncologiques pourraient varier entre les laboratoires. Néanmoins, les algorithmes d'analyses, les gènes ciblés et les règles d'interprétation et de rapport des variants devraient être uniformes entre les centres désignés pour effectuer la procédure. À ce titre, l'INESSS a publié un État des connaissances sur les stratégies de classification et de stratification des variants somatiques [INESSS, 2023].

Implantation de l'analyse

Une fois le déploiement de l'analyse terminé, le délai de réponse prévu entre la réception de l'échantillon et la transmission des résultats est de 10 jours. Or, durant la phase d'implantation de l'analyse, il est attendu que les délais soient difficiles à respecter et qu'ils puissent atteindre 3 à 4 semaines à certains endroits (voire davantage selon ce que rapportent certains experts, à l'exception du site IUCPQ – Université Laval où les résultats parviendraient aux cliniciens dans les temps impartis).

Selon les experts, ces délais entraînent des répercussions notables sur le plan de traitement, puisque dans l'attente du résultat, les patients qui doivent être traités rapidement se verront administrer un autre traitement alternatif non ciblé pour la fusion *RET*. Une telle pratique peut être préjudiciable aux patients dont le pronostic est sombre, en plus de générer des coûts supplémentaires pour le système de santé.

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).

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

Compte tenu du fait que l'AmpliSeq^{MC} Focus Panel comprend l'analyse de certains gènes dont le statut mutationnel est déjà requis pour l'administration d'autres médicaments inscrits et indiqués pour des patients atteints d'un cancer pulmonaire, aucune variation de la volumétrie du test n'est attendue.

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

- Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2021;32(3):337-50.
- Cascetta P, Sforza V, Manzo A, Carillio G, Palumbo G, Esposito G, et al. RET Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(17)
- Desmeules P, Boudreau DK, Bastien N, Boulanger MC, Bossé Y, Joubert P, Couture C. Performance of an RNA-Based Next-Generation Sequencing Assay for Combined Detection of Clinically Actionable Fusions and Hotspot Mutations in NSCLC. *JTO Clin Res Rep* 2022;3(2):100276.
- 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.
- Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, Wang L, Ni A, Albano M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1653-60.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(5):497-530.
- Farago AF, Le LP, Zheng Z, Muzikansky A, Drilon A, Patel M, et al. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(12):1670-4.
- Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol* 2017;35(13):1403-10.
- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Ann Oncol* 2023;
- Ibáñez CF. Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013;5(2)
- INESSS. Algorithmes : Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Valérie Hindié, Julie Lanthier, Camille Lehuédé et Jim Boulanger, Qc. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). 2023: Consultable à : <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithmes-investigation-traitement-suivi-cancer-poumon-5v.24#signet773>.
- INESSS. Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus Panel (Illumina) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. État des connaissances rédigé par Simon Bélanger, Richard Bisailon, Catherine Gravel, Léon Nshimyumukiza et Alexandre Paré. Québec, Qc. Institut national

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).

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.

INESSS. Séquençage génétique des cancers. Validité et utilité cliniques des profils moléculaires obtenus à l'aide des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS). Note informative rédigée par Guylaine Rouleau avec la collaboration de Gino Boily. Québec, Qc. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). 2015: Consultable à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Sequencage_genetique.pdf.

Ionescu DN, Stockley TL, Banerji S, Couture C, Mather CA, Xu Z, et al. Consensus Recommendations to Optimize Testing for New Targetable Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol* 2022;29(7):4981-97.

Ju YS, Lee WC, Shin JY, Lee S, Bleazard T, Won JK, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res* 2012;22(3):436-45.

Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(9):911-9.

Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012;18(3):375-7.

Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, Kim DW, Sun JM, Keam B, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 2017;28(2):292-7.

Li F, Feng Y, Fang R, Fang Z, Xia J, Han X, et al. Identification of RET gene fusion by exon array analyses in "pan-negative" lung cancer from never smokers. *Cell Res* 2012;22(5):928-31.

Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(3):321-46.

Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med* 2012;18(3):382-4.

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).

- Michels S, Scheel AH, Scheffler M, Schultheis AM, Gautschi O, Aebbersold F, et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):122-7.
- Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;31(11):1491-505.
- Ou SI et Zhu VW. Catalog of 5' fusion partners in RET+ NSCLC Circa 2020. *JTO Clin Res Rep* 2020;1(2):100037.
- Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. *J Clin Oncol* 2023;41(5):e10-e20.
- Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18(3):378-81.
- Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, Shimada Y, Asamura H, Furuta K, Kushima R. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer* 2014;110(6):1571-8.
- Velcheti V, Thawani R, Khunger M, Mukhopadhyay S, Chute DJ, Schrock AB, Ali SM. FRMD4A/RET: A Novel RET Oncogenic Fusion Variant in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *J Thorac Oncol* 2017;12(2):e15-e6.

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>
