

Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes

Focus Panel^{MC} (Illumina^{MC}) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement

Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes

Focus Panel^{MC} (Illumina^{MC}) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques

Rédaction

Simon Bélanger
Richard Bisailon
Catherine Gravel
Léon Nshimyumukiza
Alexandre Paré

Collaboration

Yannick Auclair
Cynthia Mbuya-Bienge

Coordination scientifique

Éric Potvin
Patrick Dufort
Cédric Jehanno

Direction

Sylvie Bouchard

Le contenu de la présente publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs et auteurs principaux

Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.
Richard Bisailon, Ph. D.
Catherine Gravel, M. Sc., D.E.S.S.
Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.
Alexandre Paré, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Collaboratrice et collaborateur internes

Yannick Auclair, Ph. D.
Cynthia Mbuya-Bienge, Ph. D.

Coordonnateurs scientifiques

Éric Potvin, Ph. D.
Patrick Dufort, M. A.
Cédric Jehanno, B. Sc., M.B.A. (jusqu'au 17 février 2022)

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M.B.A.

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Catherine Lavoie, révision linguistique
Marie-St-Amour, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
Bibliothèque et Archives Canada, 2022
ISBN 978-2-550-92133-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus Panel^{MC} (Illumina^{MC}) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. État des connaissances rédigé par Simon Bélanger, Richard Bisailon, Catherine Gravel, Léon Nshimyumukiza et Alexandre Paré. Québec, Qc : INESSS; 2022. 40 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour le présent rapport, les membres du comité d'experts sont (en ordre alphabétique) :

D^r Sébastien Labonté, anatomopathologiste, CHU de Québec – Université Laval

M. Jean Morin, chef du département de pharmacie, CHUM

D^r Luc Laurier Oligny, anatomopathologiste, CHU Sainte-Justine

D^r Benoit Samson, hématologue et oncologue médical, CISSS de la Montérégie-Centre

M^{me} Roxane Therrien, chef du département de pharmacie, CISSS de Laval

Autres experts consultés

Comité sur l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, CHU de Québec – Université Laval (président)

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, CHU de Québec – Université Laval

D^r François Vincent, radio-oncologue, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Comité de coordination du RQDM / cancérologie

D^r Sébastien Chénier, généticien, CHUS

D^r Danh Tran-Thanh, anatomopathologiste, CHUM

Déclaration d'intérêts

Les conflits d'intérêts déclarés ont été jugés « nuls » pour la majorité des experts et de « faibles à modérés » pour deux d'entre eux.

Le **D^r Labonté** est responsable de la plateforme de pathologie moléculaire à l'Hôtel-Dieu de Québec depuis 2010 et a participé au comité consultatif du RQDM sur l'analyse moléculaire des sarcomes des os et des tissus mous.

Le **D^r Samson** est directeur médical de la grappe Optilab en Montérégie, chef du département de médecine clinique de laboratoire à l'Hôpital Charles-Le Moyne, membre du CEPO et membre du comité de coordination du RQDM / cancérologie.

Responsabilité

Le présent rapport est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES.....	XI
1 MISE EN CONTEXTE ET MANDAT.....	1
2 MÉTHODOLOGIE.....	2
3 ANALYSE ÉVALUÉE.....	3
3.1 Demandeur et laboratoires désignés.....	3
3.2 Nom et objectif de l'analyse.....	3
3.3 Méthode analytique proposée.....	3
3.4 Temps de réponse.....	4
3.5 Contrôle de qualité externe.....	4
3.6 Règles d'interprétation des variants.....	4
4 CONTEXTE CLINIQUE.....	5
4.1 Brève description des maladies ciblées.....	5
4.2 Population ciblée.....	6
4.2.1 Indication et critères cliniques.....	6
4.3 Algorithme clinique proposé.....	7
4.3.1 Algorithme du cancer du poumon.....	7
4.3.2 Remplacement d'analyses existantes.....	7
5 VALIDITÉ CLINIQUE.....	10
5.1 Sélection des gènes.....	10
6 UTILITÉ CLINIQUE.....	12
6.1 Perspective du demandeur.....	12
6.2 Positionnement international et recommandations de sociétés savantes.....	12
6.2.1 Cancer du poumon.....	12
6.2.2 Cancer colorectal.....	15
6.2.3 Tumeur stromale gastro-intestinale.....	17
6.2.4 Mélanome.....	17
6.2.5 Cancer de la thyroïde.....	18
6.2.6 Carcinome urothélial.....	18
6.2.7 Traitement des tumeurs agnostiques.....	18
6.2.8 Initiatives d'autres juridictions.....	18
6.2.9 Regard sur la pertinence clinique du Focus Panel ^{MC} en contexte québécois.....	19
7 CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION.....	22
7.1 Volet clinique.....	22
7.1.1 Enjeux généraux.....	22

7.1.2	Enjeux rapportés par les experts consultés relativement à l'utilisation du Focus Panel ^{MC} dans les cancers ciblés par le demandeur.....	24
7.2	Volet organisationnel	25
7.2.1	Uniformisation des critères d'accès et de la prise en charge des patients à l'échelle provinciale selon la perspective des experts.....	25
7.2.2	Enjeux liés à l'utilisation des médicaments	26
7.3	Dimensions éthiques, sociales et juridiques.....	26
8	ANALYSES ÉCONOMIQUES.....	28
8.1	Revue de la documentation scientifique.....	28
8.1.1	Recherche de la littérature	28
8.1.2	Description et résultats des études	28
8.1.3	Généralisation des résultats au contexte québécois.....	30
8.2	Impact budgétaire	30
8.2.1	Analyse d'impact budgétaire	30
8.2.2	Enjeux économiques	34
	CONCLUSION	35
	RÉFÉRENCES.....	36

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Incidence de certaines tumeurs solides et mortalité reliée, selon la Société canadienne du cancer pour 2021 (deux sexes combinés).....	5
Tableau 2	Indications cliniques et paracliniques proposées par le demandeur en fonction du type de tumeur solide.....	6
Tableau 3	Analyses biomédicales potentiellement remplaçables par l'utilisation du Focus Panel ^{MC} selon le demandeur	8
Tableau 4	Liste des 52 gènes inclus dans le Focus Panel ^{MC} et type d'acides nucléiques analysés	11
Tableau 5	Rationnel du demandeur pour la sélection des gènes à rapporter pour les cancers solides ciblés.....	13
Tableau 6	Sommaire de la pertinence thérapeutique des 18 cibles du Focus Panel ^{MC} qui seront rapportées.....	21
Tableau 7	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> des cibles <i>EGFR-ALK-ROS1</i> (stratégie 1) du Focus Panel ^{MC} associées au CPNPC.....	33
Tableau 8	Impact net de l'introduction au <i>Répertoire</i> d'autres cibles (stratégies 2 à 7) du Focus Panel ^{MC} associées au CPNPC	33

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme clinique pour le carcinome pulmonaire non à petites cellules tel que proposé par le demandeur.....	9
----------	---	---

RÉSUMÉ

Mise en contexte et mandat

Le mandat du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), dont fait partie le Centre québécois de génomique clinique (CQGC), est de répondre aux besoins actuels et futurs du réseau de la santé et des services sociaux dans le domaine du diagnostic moléculaire et de la médecine personnalisée, notamment dans les domaines du diagnostic des maladies rares et de la cancérologie. À cette fin, le RQDM, appuyé par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a entrepris un projet de rehaussement technologique, de développement et de rapatriement d'analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce vaste projet entraîne indubitablement des opportunités et des risques pour l'offre de services globale et nécessite qu'une réflexion soit réalisée en ce sens.

À la demande du MSSS, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a réalisé une évaluation rapide de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associés aux analyses élaborées ou devant bénéficier d'un rehaussement technologique par le RQDM, et ce, dans une perspective globale du système de santé québécois. Les informations relatives à chaque analyse qui ont été captées par l'INESSS sont consolidées dans des documents individuels autoportants comme celui-ci. Le présent rapport traite du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes et plus précisément, de la trousse commerciale Ampliseq pour le Focus Panel^{MC} (Illumina^{MC}) qui permet l'analyse par SNG de 52 biomarqueurs.

Également à la demande du MSSS, les modalités optimales d'implantation ainsi que les meilleures pratiques destinées à stratifier et à standardiser les informations générées par les panels multigéniques pour l'analyse de plusieurs biomarqueurs somatiques font l'objet d'un rapport indépendant de l'INESSS. Le document est disponible sur le site Web de l'INESSS.

Méthodologie

La démarche comprend une revue rapide de la documentation scientifique et grise pour les volets clinique et économique, une analyse d'impact budgétaire ainsi que des consultations auprès d'experts québécois. Seuls les documents présentant des données de synthèse ou des recommandations en lien avec l'utilisation d'un test par SNG pour préciser le diagnostic, stratifier le pronostic et sélectionner le traitement d'une personne adulte atteinte d'une des tumeurs solides ciblées par le demandeur ont été retenus. L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif où les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux associés à l'implantation de l'analyse proposée. Les constats finaux sont issus de la triangulation des données scientifiques, des positions prises par les principales sociétés savantes consultées ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Contextes cliniques et analyses proposées

Le demandeur propose le déploiement d'une offre de services qui consiste à remplacer plusieurs analyses réalisées individuellement par un panel de 52 gènes associés aux tumeurs solides et analysés par SNG. Les méthodologies de SNG et l'exhaustivité des panels oncologiques pourraient varier entre les laboratoires désignés. Plus précisément, le demandeur prévoit utiliser cette analyse pour le profilage moléculaire des cancers suivants : cancer du poumon, cancer colorectal, tumeurs stromales gastro-intestinales, mélanome, cancer de la thyroïde, cancer de la vessie / carcinome urothélial. L'appréciation de la valeur ajoutée et des enjeux associés à l'implantation de l'analyse est surtout axée sur les cancers pulmonaires, étant donné que le demandeur n'a pas fourni d'algorithme pour les autres sites tumoraux.

Validité clinique

Puisqu'il s'agit d'un panel commercial, les 52 gènes ont été sélectionnés par le fabricant en raison de leur pertinence clinique telle que décrite dans la littérature scientifique publiée, les essais cliniques pertinents et les recommandations de sociétés savantes en cancérologie somatique. Le demandeur propose de ne rapporter que 18 de ces gènes, ce qui représente de façon plus précise 11 pour le cancer du poumon, 4 pour le cancer colorectal, 7 pour les tumeurs stromales gastro-intestinales, 3 pour les mélanomes, 5 pour les cancers de la thyroïde et 2 pour les carcinomes urothéliaux.

Cette trousse permet d'analyser simultanément les régions où se trouvent des altérations somatiques récurrentes (*hot spots*) dans l'ADN et l'ARN isolés de tissus tumoraux frais, congelés ou fixés au formaldéhyde et enrobés de paraffine. La trousse commerciale permet de repérer des variants de types VNS (variation nucléotidique simple), indels (insertions-délétions), fusions de gènes et VNC (variation du nombre de copies) à une fréquence allélique supérieure à 5 %. Il est à noter que dans le cadre des présents travaux, l'INESSS n'a pas le mandat de statuer sur la validité clinique de cette analyse.

Utilité clinique

L'utilisation du Focus Panel^{MC} pourrait remplacer 10 analyses de biologie médicale actuellement au *Répertoire* et majoritairement utilisées pour déterminer l'admissibilité à certains traitements ciblés, notamment *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RAS*, *BRAF* et *KIT*.

L'utilisation de panels multigéniques par SNG, par rapport aux analyses séquentielles de type « gène par gène » est généralement favorisée par la majorité des organismes recensés pour les cancers ciblés par le demandeur. Le panel comprend également des gènes qui pourraient avoir une utilité clinique dans le futur.

L'utilisation du SNG dans les cas de cancer du poumon offre des avantages notables, dont la capacité de déterminer le statut de plusieurs biomarqueurs reconnus pertinents à partir d'une quantité limitée de matériel biologique. Ces éléments ont le potentiel d'améliorer les services offerts aux patients et aux patientes atteints d'un cancer du poumon avancé ou métastatique, notamment en raison d'une réduction anticipée des

délais et des coûts d'analyse, considérant que de nouvelles cibles pertinentes pourraient s'ajouter à court terme.

Bien que le Focus Panel^{MC} permette d'évaluer le statut mutationnel de biomarqueurs diagnostiques et pronostiques, la pertinence clinique de cette analyse dans le contexte des tumeurs solides est principalement attribuable à sa capacité à déterminer des cibles thérapeutiques. Par conséquent, l'appréciation de la valeur ajoutée anticipée du profilage moléculaire de cancers avancés par panel SNG devrait tenir compte de diverses perspectives, notamment celles des autorités réglementaires canadiennes et de l'agent payeur public québécois.

Considérations d'implantation

Enjeux généraux

Les experts consultés ont des avis partagés sur la nécessité de rapporter les altérations de tous les gènes inclus dans le Focus Panel^{MC} pour tous les cancers solides visés par le demandeur. Certains préféreraient que seules les variations qui prédisent une altération des cibles cliniquement actionnables dans le contexte québécois soient divulguées, alors que d'autres sont d'avis que les variations pathogéniques et de signification incertaine pour tous les gènes du panel soient rapportées aux prescripteurs pour tous les sites tumoraux.

Différentes pratiques sont utilisées pour passer outre les critères d'accès à des agents thérapeutiques qui ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments. Il a été signalé que certains laboratoires subissent des pressions pour réaliser des analyses associées à des médicaments commercialement disponibles au Canada, mais non remboursés au Québec.

Enjeux spécifiques aux cancers ciblés par le demandeur

Certains biomarqueurs proposés par le demandeur pour le cancer du poumon sont actuellement associés à des traitements non couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec, notamment en raison d'une non-reconnaissance de la valeur thérapeutique, jamais évalués par l'INESSS ou non homologués pour ce type tumoral.

Selon certains experts, seuls les gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* sont importants dans le cancer colorectal pour prédire une réponse aux anti-EGFR ou pour établir le pronostic. Un délai de 10 jours ou moins avec le Focus Panel^{MC} pour les analyses des gènes *RAS* et *BRAF* représenterait une régression comparativement à la situation actuelle par la méthode PCR.

Relativement aux mélanomes, le statut mutationnel du gène *KIT* est actuellement rapporté, mais son utilité serait discutable. En effet, il a été mentionné que les oncologues préfèrent utiliser l'immunothérapie, qui est efficace peu importe le statut du gène *KIT*.

Enjeux organisationnels

Il est anticipé que le déploiement du profilage moléculaire actuellement prévu pour un seul site tumoral, soit le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique, amenuise les enjeux organisationnels à court terme. À la lumière des consultations réalisées, la création d'algorithmes cliniques panquébécois destinés à déterminer l'admissibilité des patients atteints de tumeurs solides au profilage moléculaire (Focus Panel^{MC} ou autres variantes) ainsi qu'aux agents thérapeutiques est importante. L'instauration d'un mécanisme permettant de vérifier le respect de ces critères et l'établissement d'une liste de biomarqueurs cliniquement pertinents à rapporter pour chaque type tumoral pourrait favoriser l'harmonisation de la prise en charge des patients visés et l'utilisation judicieuse de ces analyses.

L'utilisation d'un panel plus large qui comprend des gènes dont la pertinence clinique n'est pas établie dans le contexte du Québec est à haut risque de créer de la confusion auprès des cliniciens traitants et d'augmenter les demandes d'utilisation d'un médicament par des programmes d'accès telle la nécessité médicale particulière¹ en établissements ou encore par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Comme l'indiquent certains membres du comité, les établissements doivent allouer plusieurs ressources administratives pour gérer les demandes d'accès pour des médicaments non inscrits aux listes. Il est donc anticipé que le déploiement du profilage moléculaire pour les tumeurs solides accentue ce besoin.

Enjeux éthiques, sociaux et juridiques

Certains experts ont également souligné que l'accès à des traitements par le biais de comités de convenance et des programmes compassionnels est à l'origine d'iniquités pour les patients à l'échelle du Québec puisque les décisions se prennent au niveau des établissements et au cas par cas. Le recours aux analyses moléculaires offertes par des compagnies privées défrayées par les patients ou leurs assurances représente aussi une source d'iniquité importante.

Analyse économique

Une revue rapide de la documentation scientifique, puis une analyse critique des publications pertinentes, ont été réalisées. Les études répertoriées n'ont pas permis à l'INESSS, en raison de difficultés de généralisation des résultats au contexte québécois, de pouvoir évaluer justement l'efficacité du Focus Panel^{MC} pour le profilage moléculaire des tumeurs solides et de statuer sur celle-ci. Précisons qu'étant donné la nature du mandat octroyé à l'INESSS par le MSSS, aucune modélisation n'a été effectuée.

Au regard de l'incidence budgétaire, selon les hypothèses retenues, l'impact de l'introduction au *Répertoire* du Focus Panel^{MC} spécifiquement pour le cancer du poumon non à petites cellules serait variable selon le nombre de cibles à rapporter. L'option se concentrant seulement sur les altérations *EGFR-ALK-ROS1* pour lesquelles des

¹ Loi sur les services de santé et de services sociaux (chapitre S-4.2, article 116). Disponible à : <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/lc/S-4.2>.

traitements sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments au Québec pourrait engendrer une augmentation de coûts sur 3 ans d'environ 1,6 M\$ (1,4 M\$-1,8 M\$). Toutefois, le profilage moléculaire d'autres cibles pourrait permettre des économies de coûts à partir de l'ajout d'une quatrième cible. Ces économies varieraient de 0,5 M\$ à 9,0 M\$, selon le nombre de cibles testées. Ces coûts ou économies dépendent grandement du coût d'implantation de la technologie (achat de technologie) et du débit de séquençage de chacun des appareils (acquisition de nouvelles technologies si la capacité d'analyse d'un appareil devait être atteinte). De plus, leur ampleur est influencée par des zones d'incertitudes établies par l'INESSS.

Finalement, certaines considérations d'implantation sont susceptibles d'influencer les coûts et la rentabilité du Focus Panel^{MC}, que ce soit en ce qui concerne une utilisation élargie de traitements ciblés non reconnus pour le cancer du poumon non à petites cellules ou encore, l'organisation de l'offre de services par les différents centres désignés.

Conclusions

Dans le cadre du présent exercice, plusieurs préoccupations importantes ont été révélées et encouragent la prudence dans le déploiement d'une telle analyse pour toutes les tumeurs solides.

L'utilisation d'un panel multigénique pour effectuer le profilage des CPNPC avancés ou métastatiques a le potentiel de réduire les délais et les coûts liés à l'analyse des cibles thérapeutiques reconnues ou faisant l'objet d'une étude clinique dans un contexte où le matériel biologique est souvent limité et le temps requis pour amorcer un traitement est déterminant. En conséquence, des répercussions positives sur la qualité des soins offerts à ces patients et patientes sont anticipées. Malgré plusieurs sources d'incertitude, l'utilisation du Focus Panel^{MC} pourrait engendrer des coûts additionnels, mais des économies pourraient être prévues advenant la nécessité de détecter de nouveaux biomarqueurs actionnables comportant une pertinence clinique.

La pertinence de procéder au profilage moléculaire au moyen d'un panel multigénique en remplacement des techniques utilisées actuellement pour les autres types tumoraux devrait faire l'objet d'une évaluation plus approfondie des enjeux cliniques et économiques. De même, les critères d'accès, les algorithmes diagnostiques et cliniques ainsi que les cibles à rapporter devraient être établis de manière consensuelle entre toutes les parties prenantes impliquées et en fonction des meilleures preuves scientifiques disponibles.

SUMMARY

Molecular profiling of adult solid tumors

Focus Panel™ (Illumina™) – 52 somatic biomarkers analysis

Background and Mandate

The mandate of the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), of which the Centre québécois de génomique clinique (CQGC) is a part, is to meet the current and future needs of the health and social services network in the field of molecular diagnostics and personalized medicine, particularly in the areas of rare disease diagnosis and cancer. To this end, the RQDM, with the support of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), has undertaken a project to enhance technology, develop and repatriate analyses performed by next-generation sequencing (NGS). The deployment of this vast project undoubtedly entails opportunities and risks for the overall service offering and requires that a reflection be carried out in this sense.

At the request of the MSSS, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) conducted a rapid assessment of the relevance, issues and, when appropriate, optimal implementation modalities associated with the analyses developed or to be technologically enhanced by RQDM, from a global perspective of the Quebec health system. The information related to each analysis that has been captured by INESSS is consolidated in individual self-supporting documents such as this one. This report deals with the molecular profiling of adult solid tumors and more specifically, with the commercial AmpliSeq kit for the Focus Panel™ (Illumina™) which allows for the analysis of 52 biomarkers by NGS.

Also at the request of the MSSS, the optimal implementation modalities as well as the best practices for stratifying and standardizing the information generated by the multi-gene panels for the analysis of several somatic biomarkers are the subject of an independent report by INESSS. The document is available on the INESSS website.

Methodology

The process included a rapid review of the scientific and grey literature for the clinical and economic aspects, a budget impact analysis, and consultations with Quebec experts. Only documents presenting synthesis data or recommendations related to the use of an NGS test to clarify the diagnosis, stratify the prognosis and select the treatment of an adult patient with one of the solid tumours targeted by the requester were retained. INESSS established an advisory committee where members were invited to express their views on the various issues associated with the implementation of the proposed test. The final findings are based on the triangulation of scientific data, the positions taken by the main learned societies consulted, and the contextual data and experiential knowledge collected.

Clinical contexts and Proposed analyses

The requester is proposing the deployment of a service offering that consists of replacing several individually performed analyses with a panel of 52 solid tumor-associated genes analyzed by NGS. NGS methodologies and comprehensiveness of oncology panels could vary between the designated laboratories. Specifically, the requester plans to use this analysis for molecular profiling of the following cancers: lung cancer, colorectal cancer, gastrointestinal stromal tumors, melanoma, thyroid cancer, bladder cancer/urothelial carcinoma. The assessment of the added value and issues associated with the implementation of the analysis is primarily focused on lung cancers, as the requester did not provide an algorithm for the other tumor sites.

Clinical validity

Since this is a commercial panel, the 52 genes were selected by the manufacturer based on their clinical relevance as described in the published scientific literature, relevant clinical trials, and recommendations from learned societies in somatic oncology. The requester proposes to report only 18 of these genes, representing more specifically 11 for lung cancer, 4 for colorectal cancer, 7 for gastrointestinal stromal tumors, 3 for melanoma, 5 for thyroid cancers and 2 for urothelial carcinomas.

This kit simultaneously analyzes regions of recurrent somatic alterations (hot spots) in DNA and RNA isolated from fresh, frozen or formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue. The commercial kit can identify SNV (single nucleotide variation), indels (insertions-deletions), gene fusions and CNV (copy number variation) variants at an allelic frequency greater than 5%. It should be noted that in the context of this work, INESSS does not have the mandate to rule on the clinical validity of this analysis.

Clinical utility

The use of the Focus Panel™ could replace 10 medical biology analyses currently in the *Repository* that are predominantly used to determine eligibility for certain targeted therapies, especially *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RAS*, *BRAF* and *KIT*. The use of multi-gene panels per NGS, as opposed to sequential gene-by-gene analyses, is generally favored by the majority of organizations listed for the requester's targeted cancers. The panel also includes genes that may have clinical utility in the future.

The use of NGS in lung cancer offers significant advantages, including the ability to determine the status of several recognized relevant biomarkers from a limited amount of biological material. This has the potential to improve services for patients with advanced or metastatic lung cancer, notably an anticipated reduction in testing time and cost, as new relevant targets may be added in the near term.

While the Focus Panel™ can assess the mutational status of diagnostic and prognostic biomarkers, the clinical relevance of this analysis in the context of solid tumors is primarily due to its ability to identify therapeutic targets. Therefore, the assessment of the anticipated added value of molecular profiling of advanced cancers by NGS panel should

take into account various perspectives, notably those of the Canadian regulatory authorities and the Quebec public paying agent.

Implementation considerations

General issues

The experts consulted had mixed views on the need to report gene alterations for all genes included in the Focus Panel™ for all solid cancers targeted by the requester. Some would prefer that only variations that predict alteration of clinically actionable targets in the Quebec context be reported from the outset, while others believe that pathogenic variations and variants of uncertain significance for all genes in the panel should be reported to prescribers for all tumour sites.

Various practices are used to override access criteria for therapeutic agents that are not included on the Quebec List of medications. It has been reported that some laboratories are under pressure to perform tests associated with drugs that are commercially available in Canada but not reimbursed in Quebec.

Issues specific to the cancers targeted by the requester

Some of the biomarkers proposed by the requester for lung cancer are currently associated with treatments not covered by the Quebec public drug insurance plan, notably because of a lack of recognition of therapeutic value, or never evaluated by INESSS or not approved for this type of tumor.

Some experts believe that only *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* are important in colorectal cancer for predicting response to anti-EGFR drugs or for prognosis. A delay of 10 days or less with the Focus Panel™ for *RAS* and *BRAF* gene analyses would represent a regression compared to the current situation with the PCR method.

In practice, oncologists prefer to use immunotherapies that are effective for both mutated and wild-type *KIT* patients. *KIT* gene mutation status is still reported at this time, but its usefulness is questionable.

Organizational issues

It is anticipated that the deployment of molecular profiling currently planned for a single tumour site, advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), will reduce the organizational challenges in the short term. In light of the consultations carried out, the development of pan-Quebec clinical algorithms to determine eligibility of solid tumour patients for molecular profiling (Focus Panel™ or other variants) and for therapeutic agents is important. The establishment of a mechanism to verify compliance with these criteria and the development of a list of clinically relevant biomarkers to be reported for each tumour type could facilitate the harmonization of the management of these patients and the judicious use of these analyses.

The use of a broader panel that includes genes whose clinical relevance is not established in the Quebec context is at high risk of creating confusion among treating clinicians and of increasing requests for the use of a drug through access programs such

as special medical necessity² in health care institutions or through the RAMQ's Patient Exception program and private insurers. As some committee members indicated, health care institutions must allocate many administrative resources to manage access requests for non-listed drugs. It is therefore anticipated that the deployment of molecular profiling for solid tumours will accentuate this need.

Ethical, social and legal issues

Some experts have also pointed out that access to treatment through suitability committees and compassionate programs creates inequities for patients across Quebec, as decisions are made at the health care institution level and on a case-by-case basis. The use of molecular tests offered by private companies and paid for by patients or their insurance companies is also a major source of inequity.

Economic analysis

A rapid review of the scientific literature and a critical analysis of the relevant publications were conducted. The studies identified did not allow INESSS, due to difficulties in generalizing the results to the Quebec context, to accurately evaluate and rule on the efficiency of the Focus Panel™ for the molecular profiling of solid tumours. It should be noted that, given the nature of the mandate granted to INESSS by the MSSS, no modelling was carried out.

Regarding the budgetary impact and depending on the assumptions made, the effect of introducing in the *Repository* the Focus Panel™ specifically for the non-small cell lung cancer would vary depending on the number of targets to be reported. The option focusing only on *EGFR-ALK-ROS1* alterations for which treatments are currently listed in Quebec could result in a 3-year cost increase of approximately \$1.6M (\$1.4M-\$1.8M). However, molecular profiling of other targets could result in cost savings from the addition of a fourth target. These savings would range from \$0.5M to \$9.0M, depending on the number of targets tested. These costs or savings are highly dependent on the cost of implementing the technology (purchase of technology) and the sequencing throughput of each of the devices (acquisition of new technology if the analysis capacity of a device were to be reached). In addition, their magnitude is influenced by areas of uncertainty established by INESSS.

Finally, there are implementation considerations that may influence the cost and cost-effectiveness of the Focus Panel™, whether it be regarding an expanded use of unrecognized targeted therapies for non-small cell lung cancer, or the organization of service delivery by the various designated centers.

² Act respecting health services and social services (chapter S-4.2, section 116). Available at: <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/en/document/cs/s-4.2>.

Conclusions

In this exercise, several important concerns were revealed that encourage caution in deploying such an analysis for all solid tumors.

The use of a multi-gene panel to profile advanced or metastatic NSCLC has the potential to reduce the delays and costs related to the analyses of established or clinically investigated therapeutic targets in a setting where biological material is often limited and the time required to initiate treatment is critical. As a result, positive impacts on the quality of care offered to these patients are anticipated. Despite several sources of uncertainty, there may be additional costs associated with the use of the Focus Panel™, but cost savings may be anticipated, should the need arise to detect new actionable biomarkers with clinical relevance.

The appropriateness of molecular profiling using a multi-gene panel as an alternative to the techniques currently used for other types of tumor should be further evaluated in terms of clinical and economic issues. Similarly, access criteria, diagnostic and clinical algorithms, and targets to be reported should be established in a consensual manner among all stakeholders involved and based on the best available scientific evidence.

SIGLES ET ACRONYMES

AIHTA	Austrian Institute for Health Technology Assessment
AMP	Association for Molecular Pathology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCP	American Society for Clinical Pathology
CAP	College of American Pathologists
CNV	<i>Copy number variation</i> (variation du nombre de copies)
CPNPC	Cancers du poumon non à petites cellules
CQGC	Centre québécois en génomique clinique
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
ESCAT	<i>ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets</i>
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURACAN	European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i> (hybridation <i>in situ</i> en fluorescence)
GÉOQ	Groupe d'étude en oncologie du Québec
GENTURIS	European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
Indels	Insertions-délétions
IHC	Immunohistochimie
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
JSMO	Japanese Society of Medical Oncology
LY	Années de vies gagnées
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service
NMP	Nécessité médicale particulière
PAS	Programme d'accès spécial
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (réaction de polymérisation en chaîne)
PD-L1	Programmed cell death-1
PQC	Programme québécois de cancérologie

QALY	Années de vie pondérées par la qualité
RCEI	Rapport coût-efficacité incrémental
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SCC	Société canadienne du cancer
SNG	Séquençage de nouvelle génération
TAAN	Test d'amplification d'acide nucléique
VNC	Variation du nombre de copies
VNS	Variation nucléotidique simple
VP	Valeur pondérée

1 MISE EN CONTEXTE ET MANDAT

Le mandat du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), dont fait partie le Centre québécois de génomique clinique (CQGC), est de répondre aux besoins actuels et futurs du réseau de la santé et des services sociaux dans le domaine du diagnostic moléculaire et de la médecine personnalisée, notamment dans les domaines du diagnostic des maladies rares et de la cancérologie. À cette fin, le RQDM, appuyé par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a entrepris un projet de rehaussement technologique, de développement et de rapatriement d'analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce vaste projet entraîne indubitablement des opportunités et des risques pour l'offre de services globale et nécessite qu'une réflexion soit réalisée.

À la demande du MSSS, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a réalisé une évaluation rapide de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associés aux analyses élaborées ou devant bénéficier d'un rehaussement technologique par le RQDM, et ce, dans une perspective globale du système de santé québécois. Les informations relatives à chaque analyse qui ont été captées par l'INESSS sont consolidées dans des documents individuels autoportants comme celui-ci. Le présent rapport traite de la trousse commerciale Ampliseq pour le Focus Panel^{MC} (Illumina^{MC}) qui permet l'analyse par SNG de 52 gènes associés aux tumeurs solides.

Également à la demande du MSSS, les modalités optimales d'implantation ainsi que les meilleures pratiques destinées à guider la décision thérapeutique, dans un contexte où l'utilisation de ce panel permet l'analyse simultanée de plusieurs biomarqueurs somatiques dans divers types de cancers, ont également été traitées et font l'objet d'un rapport indépendant de l'INESSS sur les *stratégies d'implantation du profilage moléculaire pour les tumeurs solides*.

2 MÉTHODOLOGIE

La démarche comprend une revue rapide de la documentation scientifique et grise pour les volets clinique et économique, une analyse d'impact budgétaire, ainsi que des consultations auprès d'experts québécois. Seuls les documents de synthèse ou présentant des recommandations associées à l'utilisation d'une analyse par SNG pour préciser le diagnostic, stratifier le pronostic et sélectionner le traitement d'une personne adulte atteinte d'une des tumeurs solides ciblées par le demandeur ont été retenus. La sélection des documents et l'extraction de l'information pertinente ont été effectuées par des professionnels scientifiques de l'INESSS. Une synthèse narrative des données extraites a été réalisée.

L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif, dont les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux associés à l'implantation de l'analyse proposée. Les associations et ordres professionnels ont été sollicités pour le recrutement des membres de ce comité. Toutes les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles.

Les constats finaux sont issus de la triangulation des données scientifiques, des positions prises par les principales sociétés savantes consultées ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Pour plus d'information, veuillez consulter la méthodologie d'évaluation, détaillée dans le document *Annexes complémentaires* de ce rapport (voir l'annexe A).

3 ANALYSE ÉVALUÉE

3.1 Demandeur et laboratoires désignés

La demande provient du Laboratoire central de diagnostic moléculaire – site Glen du Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Selon la cartographie actuelle du RQDM, la plupart des laboratoires universitaires ont été désignés pour l'analyse d'au moins un type de tumeur solide. Les méthodologies de SNG et l'exhaustivité des panels oncologiques pourraient varier entre les laboratoires. Toutefois, les algorithmes d'analyses, les gènes ciblés et les règles pour interpréter et rapporter les variants devraient être uniformes entre les centres désignés.

3.2 Nom et objectif de l'analyse

Ampliseq Focus Panel^{MC} (ultérieurement nommé Focus Panel^{MC})³ 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 des cancers suivants : cancer du poumon, cancer colorectal, tumeurs stromales gastro-intestinales, mélanome, cancer de la thyroïde, cancer de la vessie / carcinome urothélial.

L'appréciation de la valeur ajoutée et des enjeux associés au volet clinique de l'analyse sera davantage axée sur les cancers pulmonaires étant donné que le demandeur n'a pas fourni d'algorithme pour les autres sites tumoraux.

3.3 Méthode analytique proposée

Il s'agit d'un panel de 52 gènes associés aux tumeurs solides analysés par SNG à l'aide de la trousse commerciale Focus Panel^{MC}. D'après les spécifications du fabricant, cette trousse est destinée à un usage de recherche uniquement [Illumina, 2018] et n'a reçu aucune homologation de la part de Santé Canada.

Cette trousse permet d'analyser simultanément l'ADN et l'ARN isolés de tissus tumoraux frais, congelés ou fixés au formaldéhyde et enrobés de paraffine. Le demandeur acceptera aussi les échantillons de sang et de moelle osseuse. 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 (moyen débit). L'analyse permet la détection des variants somatiques dont les variations de nombre de copies (VNC), les indels et les variations nucléotidiques simples (VNS) à partir de l'ADN (41 gènes) ainsi que les fusions oncogéniques à partir de l'ARN (23 gènes).

³ AmpliSeq™ for Illumina Focus Panel [site Web]. Disponible à : <https://www.illumina.com/products/by-type/sequencing-kits/library-prep-kits/ampliseq-focus-panel.html> (consulté le 22 avril 2022).

La trousse MiSeq Reagent Kit v2 d'Illumina permet d'analyser les échantillons (ADN et ARN) provenant de 30 sources différentes par ronde, soit l'équivalent des échantillons de 28 patients et de 2 témoins⁴.

3.4 Temps de réponse

Le temps de réponse proposé par le demandeur pour les patients traités au CUSM est de 10 jours. Le demandeur précise également que le laboratoire du CUSM pourrait accueillir des échantillons de centres extérieurs tout en respectant ce temps de réponse.

3.5 Contrôle de qualité externe

Le laboratoire du demandeur a mentionné participer aux programmes d'évaluation des compétences de détection de VNS et d'indels du *College of American Pathologists* (CAP), de l'EMQN (*European Molecular Genetics Quality Network*) et du CANTRK (*CANTRK Ring Study*).

3.6 Règles d'interprétation des variants

Selon les documents fournis par le demandeur, l'interprétation des variants géniques sera réalisée en suivant les recommandations conjointes publiées par l'*Association for Molecular Pathology* (AMP), l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et le CAP [Li et al., 2017].

⁴ Information disponible sur le site Web de la compagnie Illumina (AmpliSeq for Illumina Focus Panel Compatible Products, https://support.illumina.com/sequencing/sequencing_kits/ampliseq-for-illumina-focus-panel/product-compatibility.html), et corroborée par le demandeur le 21 avril 2022.

4 CONTEXTE CLINIQUE

4.1 Brève description des maladies ciblées

Le panel proposé couvre entre autres deux des cancers les plus fréquents, soit le cancer du poumon et le cancer colorectal. Selon la Société canadienne du cancer : « Le cancer du poumon devrait être le cancer le plus souvent diagnostiqué au Canada; le nombre de cas prévus était estimé à 29 600 en 2021. Il est suivi par le cancer du sein (28 000), le cancer colorectal (24 800) et le cancer de la prostate (24 000) » [SCC, 2021, p. 12].

Le cancer du poumon est également la principale cause de décès par cancer : il entraîne plus de décès chez les Canadiens que les trois autres principaux types de cancers (colorectal, sein et prostate) combinés. En raison des progrès réalisés à l'égard du cancer du poumon et d'autres cancers, le taux de mortalité par cancer a diminué de plus de 37 % chez les hommes et de 22 % chez les femmes depuis le sommet atteint en 1986. Le [tableau 1](#) présente les données canadiennes sur l'incidence des nouveaux cas et des décès et leur proportion relative, pour chacun des cancers ciblés par le demandeur.

Tableau 1 Incidence de certaines tumeurs solides et mortalité reliée, selon la Société canadienne du cancer pour 2021 (deux sexes combinés)

CANCERS SOLIDES CIBLÉS PAR LE DEMANDEUR	NOMBRE PROJETÉ DE NOUVEAUX CAS AU QUÉBEC* (% DE NOUVEAUX CAS)	INCIDENCE DES DÉCÈS AU CANADA* (% DE DÉCÈS PAR CANCER)
Cancer du poumon	8 900 (15,5)	21 113 (25,0)
Cancer colorectal	6 400 (11,1)	21 124 (12,0)
Tumeurs stromales gastro-intestinales†	1 600 (2,8)	4 415 (5,2)
Mélanome	1 170 (2,0)	1 293 (1,5)
Cancer de la thyroïde	1 500 (2,6)	134 (0,2)
Cancer de la vessie	3 860 (6,7)	3 836 (4,5)

* Données de 2021 de la Société canadienne du cancer (www.cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-FR).

† Données combinant les cancer de l'estomac et de l'œsophage.

4.2 Population ciblée

4.2.1 Indication et critères cliniques

Le Focus Panel^{MC} est destiné aux personnes atteintes d'un des cancers solides préalablement cités (voir le [tableau 1](#)). Le demandeur précise que les indications cliniques ont été élaborées sur la base des lignes directrices internationales du CAP, de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*), du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, États-Unis) et du *National Genomic Test Directory* du NHS (*National Health Service*, Royaume-Uni).

Les experts du Comité de coordination clinique en cancérologie du RQDM et ceux du Comité national de gouverne du réseau de cancérologie pulmonaire ont déjà contribué à l'élaboration et à la validation des indications et de l'algorithme clinique proposé pour le cancer du poumon⁵.

Les autres indications cliniques seront soumises pour une évaluation et une approbation par le groupe de travail du RQDM et le PQC. Le [tableau 2](#) fait état des indications cliniques préliminaires pour chacun des cancers ciblés par le demandeur.

Tableau 2 Indications cliniques et paracliniques proposées par le demandeur en fonction du type de tumeur solide

CANCERS CIBLÉS PAR LE DEMANDEUR	INDICATIONS CLINIQUES PROPOSÉES PAR LE DEMANDEUR
Cancer du poumon	<ul style="list-style-type: none">▪ CPNPC, localement avancé ou métastatique, non épidermoïde (adénocarcinomes et les carcinomes indifférenciés);▪ Carcinomes de type squameux ou à petites cellules (p. ex., chez des patients non fumeurs);▪ Aucun critère d'âge. <p>Note : Comprend tous les gènes dont l'analyse est obligatoire, reconnus comme cibles thérapeutiques actuelles (<i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, <i>ROS1</i>, <i>BRAF</i>, <i>RET</i>, etc.) ou futures (voir algorithme clinique proposé) ainsi que des altérations moléculaires connues de résistance (T790M, amplification du gène <i>MET</i>). L'utilité de ce test est plus faible pour les personnes qui ont une tumeur de très bon pronostic (faible stade clinique).</p>
Carcinome colorectal	<ul style="list-style-type: none">▪ Adénocarcinomes invasifs;▪ ≥ T3N0 ou ≥ stade III;▪ Aucun critère d'âge; <p>Note : Analyse simultanée des altérations des gènes <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i> et <i>BRAF</i> ayant à la fois un but prédictif (indication du traitement anti-EGFR), diagnostique et/ou pronostique (cancers colorectaux ayant une instabilité des microsatellites sporadiques ou non). L'utilité de ce test est plus faible pour les personnes qui ont une tumeur de très bon pronostic (p. ex. petite invasion de la sous-muqueuse dans une résection d'un polype dit malin).</p>

⁵ Information transmise par le demandeur.

CANCERS CIBLÉS PAR LE DEMANDEUR	INDICATIONS CLINIQUES PROPOSÉES PAR LE DEMANDEUR
Tumeurs stromales gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun critère d'âge. Note : Analyse des mutations de <i>KIT</i> et <i>PDGFRA</i> , avec des implications diagnostiques (en particulier dans les cas de présentation inhabituelle) et prédictives. Le test est très utile pour le diagnostic et le choix de traitement.
Mélanome	Note : Analyse simultanée des altérations des gènes <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> et <i>KIT</i> ayant un but d'admissibilité aux traitements.
Cancer de la thyroïde	Note : Analyse simultanée des altérations des gènes <i>BRAF</i> et <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>HRAS</i> et <i>RET</i> ayant à la fois un but diagnostique et d'admissibilité aux traitements.
Cancer de la vessie / carcinome urothélial	Note : Analyse simultanée des altérations des gènes <i>FGFR2</i> et <i>FGFR3</i> ayant un but d'admissibilité aux traitements.

4.3 Algorithme clinique proposé

4.3.1 Algorithme du cancer du poumon

Un algorithme clinique a été élaboré par le demandeur et approuvé par le RQDM et le PQC (voir la [figure 1](#)). Selon l'algorithme proposé, le Focus Panel^{MC} s'insère à la suite de l'analyse immunohistochimique de la molécule PD-L1 (*programmed cell death-1*) pour les cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) de type épidermoïde ou d'emblée pour les CPNPC non épidermoïdes ou les tumeurs montrant une résistance acquise à un traitement ciblé.

4.3.2 Remplacement d'analyses existantes

Le demandeur précise que le Focus Panel^{MC} pourrait remplacer plusieurs analyses de biologie médicale actuellement inscrites au *Répertoire* et réalisées par des techniques conventionnelles comme l'immunohistochimie et l'amplification des acides nucléiques (voir le [tableau 3](#)). Il est important de mentionner que certains codes ne sont pas associés à un type tumoral précis et pourraient donc être utilisés pour d'autres types tumoraux que ceux visés par le Focus Panel^{MC}. De plus, l'algorithme proposé pour les carcinomes pulmonaires stipule qu'en cas d'insuffisance de matériel pour procéder par SNG, les analyses minimales pour *EGFR*, *ALK* et *ROS1* seront effectuées selon les approches conventionnelles (voir la [figure 1](#)). En temps opportun, le MSSS pourra prendre la décision de retirer les codes qui seront jugés non pertinents.

Tableau 3 Analyses biomédicales potentiellement remplaçables par l'utilisation du Focus Panel^{MC} selon le demandeur

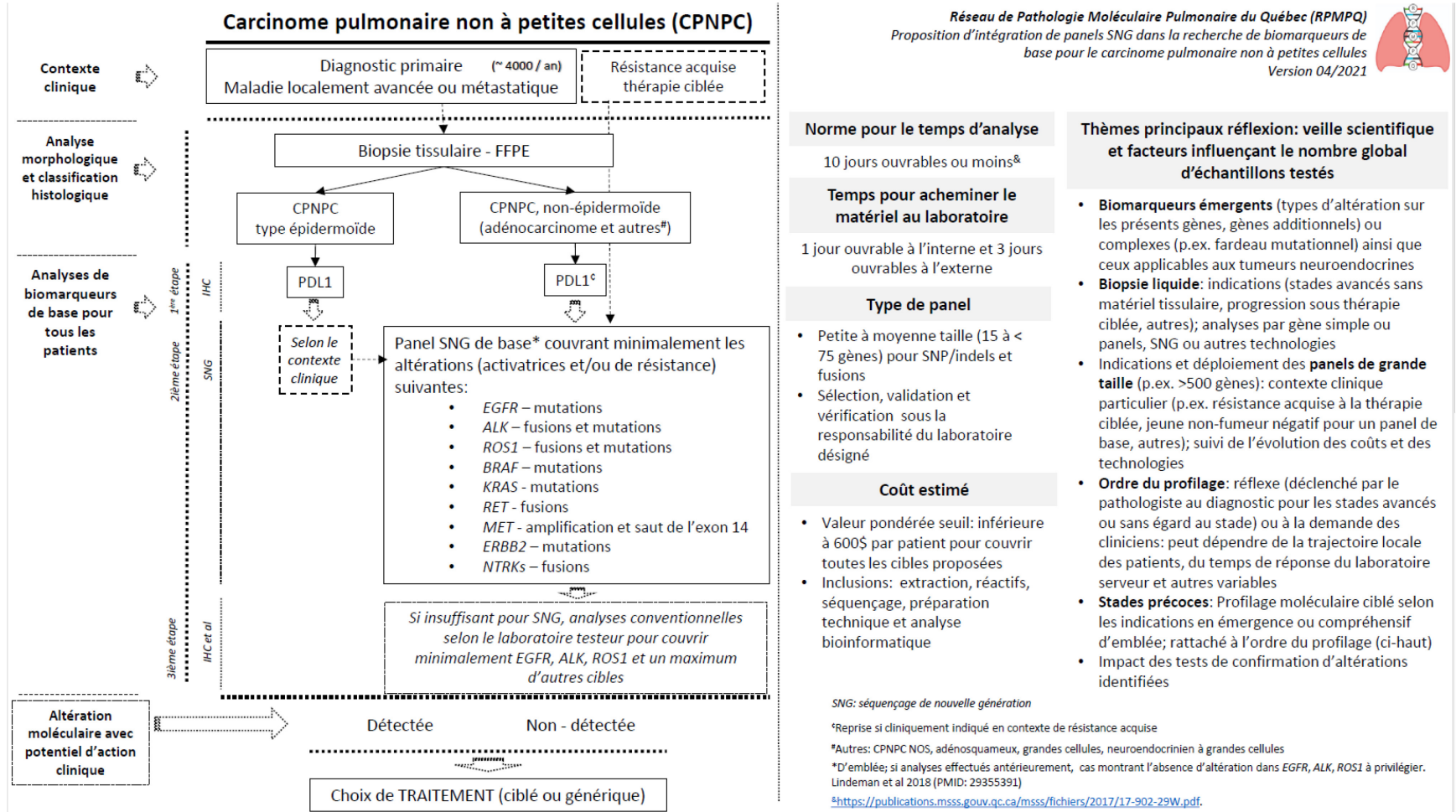
CODE*	DESCRIPTION	VP, \$ (2021-2022)
60041	Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC); ALK (immunohistochimie)	18,4
60044	Analyse de ROS1 par immunohistochimie (IHC)	175,0 [†]
65002	Cancers; <i>BRAF</i> , détection de la mutation Val600Glu (TAAN)	100,0
65003	Cancer colorectal, <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> (codons 12, 13, 59, 61, 117, 146), <i>BRAF</i> (codon 600) (SNG)	402,0
65006	Cancer du poumon; <i>EGFR</i> (exons 18 - 21) panel de mutations somatiques (TAAN)	204,0
65050	GIST: <i>CKIT</i> et <i>PDGFRA</i> (12 séquençages)	415,0
65070	Cancer du côlon; <i>KRAS</i> , recherche de mutations ciblées (exons 2, 3, 4) (TAAN)	132,0
65199	Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC); Réarrangement <i>ALK</i> (FISH)	175,0
65200	Analyse de <i>ROS1</i> par hybridation in situ en fluorescence (FISH)	175,0 [†]
50719	FISH sur noyau interphasique pour détection de réarrangement en oncologie avec sonde de fusion ou de séparation	202,0
65149	Cancer du côlon; <i>NRAS</i> , recherche de mutations ciblées (exons 2, 3, 4; codons 12, 13, 61 et 146) (TAAN)	218,0

Abbréviation : VP : valeur pondérée.

* Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale – édition 2021-2022 (<https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002602/>).

† Valeur pondérée pour 2022-2023.

Figure 1 Algorithme clinique pour le carcinome pulmonaire non à petites cellules tel que proposé par le demandeur



Source : document fourni par le demandeur.

5 VALIDITÉ 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]. Au moment de la validation clinique d'une analyse somatique, les sources biologiques pouvant potentiellement avoir un impact sur la performance de cette dernière doivent être identifiées et quantifiées dans le type d'échantillon qui est prévu pour être analysé en clinique. Ce processus influence la portée d'une analyse relativement à son utilité clinique. La définition d'intervalles des mesures dites normales ou anormales fournit une information utile et pragmatique qui permet d'influer directement sur la prise en charge des patients [INESSS, 2021a; Jennings *et al.*, 2017; Jennings *et al.*, 2009].

Selon le demandeur, l'analyse réalisée par le Focus Panel^{MC} ne permet pas la détection de tous les variants possibles pour les gènes testés. En effet, seulement les régions où se trouvent des altérations somatiques récurrentes (aussi appelés *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. Cet essai ne permet pas la distinction définitive entre des variants somatiques et germinaux.

Puisqu'il s'agit d'une analyse basée sur les amplicons, les variants localisés aux sites de liaisons des amorces peuvent engendrer des résultats imprécis. La sensibilité peut également varier en fonction de la qualité de l'ADN et de l'ARN, du pourcentage de cellules tumorales dans l'échantillon et de l'hétérogénéité tumorale. La présence ou l'absence d'altérations peut ne pas prédire la réponse des patients aux agents thérapeutiques.

Il est à noter que dans le cadre des présents travaux, l'INESSS n'a pas le mandat de statuer sur la validité clinique de cet essai.

5.1 Sélection des gènes

D'après la documentation du fabricant [Illumina, 2018], la sélection des gènes a été effectuée en se basant sur la littérature scientifique publiée, les essais cliniques pertinents⁶ et les recommandations de sociétés savantes, y compris le NCCN, l'AMP, le CAP et l'ESMO. Le rationnel appuyant l'inclusion ou l'exclusion de chacun des gènes n'est toutefois pas détaillé.

En résumé, 52 gènes et locus sont inclus dans le panel du manufacturier, dont 29 sont analysés à partir de l'ADN (détection des VNS, VNC et indels), 11 à partir de l'ARN (détection des oncogènes de fusions) et 12 à partir de l'ADN et l'ARN (voir le [tableau 4](#)). Les gènes qui seront rapportés par le demandeur sont ceux indiqués en caractères gras

⁶ Data Sheet – Ampliseq for Illumina Focus Panel [site Web]. Disponible à : <https://science-docs.illumina.com/documents/LibraryPrep/ampliseq-focus-panel-data-sheet-770-2017-027/Content/Source/Library-Prep/AmpliSeq/focus-panel/ampliseq-focus-panel-data-sheet.html> (consulté le 22 avril 2022).

(18 cibles) et sont plus amplement décrits dans la section suivante ([6.1 Utilité clinique – Perspective du demandeur](#)).

Notons toutefois que lors des consultations menées dans le cadre des présents travaux et des échanges avec le RQDM, certains experts ont exprimé leur volonté de rapporter ou d'obtenir les résultats pour les 52 cibles du panel. Cette pratique est en contradiction avec la demande formulée et déposée à l'INESSS pour une lecture d'enjeux.

Tableau 4 Liste des 52 gènes inclus dans le Focus Panel^{MC} et type d'acides nucléiques analysés

ADN SEULEMENT(N = 29)	ARN SEULEMENT(N = 11)	ADN ET ARN (N = 12)
<i>AKT1</i>	<i>ABL1</i>	<i>ALK</i> *
<i>AR</i>	<i>AKT3</i>	<i>BRAF</i> *
<i>CCND1</i>	<i>AXL</i>	<i>EGFR</i> *
<i>CDK4</i>	<i>ERG</i>	<i>ERBB2</i> *
<i>CDK6</i>	<i>ETV1</i>	<i>FGFR1</i> *
<i>CTNNB1</i>	<i>ETV4</i>	<i>FGFR2</i> *
<i>DDR2</i>	<i>ETV5</i>	<i>FGFR3</i> *
<i>ERBB3</i>	<i>NTRK1</i> *	<i>MET</i> *
<i>ERBB4</i>	<i>NTRK2</i> *	<i>PDGFRA</i> *
<i>ESR1</i>	<i>NTRK3</i> *	<i>RAF1</i>
<i>FGFR4</i>	<i>PPARG</i>	<i>RET</i> *
<i>GNA11</i>		<i>ROS1</i> *
<i>GNAQ</i>		
<i>HRAS</i>		
<i>IDH1</i>		
<i>IDH2</i>		
<i>JAK1</i>		
<i>JAK2</i>		
<i>JAK3</i>		
<i>KIT</i> *		
<i>KRAS</i> *		
<i>MAP2K1</i>		
<i>MAP2K2</i>		
<i>MTOR</i>		
<i>MYC</i>		
<i>MYCN</i>		
<i>NRAS</i> *		
<i>PIK3CA</i> *		
<i>SMO</i>		

* Gènes ciblés par le demandeur.

6 UTILITÉ CLINIQUE

6.1 Perspective du demandeur

Selon le demandeur, l'utilisation du Focus Panel^{MC} peut avoir une visée diagnostique, pronostique ou prédictive en fonction du type de cancer et des gènes d'intérêt. Le [tableau 5](#) résume les informations relatives à l'utilité clinique pour chacun des biomarqueurs, telles que proposées par le demandeur et contre-vérifiées par l'INESSS (voir l'annexe E).

6.2 Positionnement international et recommandations de sociétés savantes

La recherche documentaire a permis de repérer 26 publications de sociétés savantes relatives à l'utilisation du SNG pour effectuer le profilage moléculaire des différents types de tumeurs solides visés par le demandeur. Les principales recommandations et conclusions sont résumées dans les paragraphes suivants. Pour plus de détails, veuillez consulter l'annexe E pour connaître l'ensemble des données extraites de ces documents. Seules les recommandations associées à l'utilisation d'une approche multigénique par SNG pour identifier les altérations géniques des cancers visés par le demandeur sont rapportées ici. Des informations sommaires concernant les gènes à rapporter selon le type tumoral sont aussi présentées lorsque celles-ci étaient jugées pertinentes. L'annexe F fait état de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés.

6.2.1 Cancer du poumon

Selon les recommandations conjointes de l'INESSS et du GÉOQ (Groupe d'étude en oncologie du Québec) au sujet du cancer du poumon, le diagnostic moléculaire des gènes *ALK*, *EGFR*, *ROS1* et *BRAF* est effectué pour la confirmation d'une atteinte maligne. Le statut mutationnel des gènes *EGFR*, *ALK* et *ROS1* est associé à des traitements distincts ou à l'intention de traitement [INESSS et GÉOQ, 2022].

Tableau 5 Rationnel du demandeur pour la sélection des gènes à rapporter pour les cancers solides ciblés

GÈNES	TYPES DE VARIANTS RAPPORTÉS	VALEUR DE L'ANALYSE PAR SNG	PROPORTION DE TUMEURS POSITIVES*	CLASSIFICATION SELON L'AMP	RÉFÉRENCES ET RECOMMANDATIONS CITÉES PAR LE DEMANDEUR
Cancer du poumon non à petites cellules					
<i>EGFR</i>	Mutations (exons 18-21) Amplifications / Fusions	Thérapeutique	26 %	Tier IA	[NCCN, 2022a; Wu <i>et al.</i> , 2019; Kalemkerian <i>et al.</i> , 2018; Lindeman <i>et al.</i> , 2018] RPMPQ Version 04/2021
<i>ALK</i>	Fusions		5 %		
<i>ROS1</i>	Fusions		1-4 %		
<i>BRAF</i>	V600E		1-2 %		
<i>KRAS</i>	Codons 12, 13, 61	Prognostique	25 %	Tier IIC	[NCCN, 2022a; Kalemkerian <i>et al.</i> , 2018; Lindeman <i>et al.</i> , 2018] RPMPQ Version 04/2021 Testés si <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, <i>BRAF</i>, <i>ROS1</i> sont négatifs.
<i>ERBB2</i>	Mutations Amplifications	Thérapeutique	25 %	Tier IIC	
<i>MET</i>	Amplifications Variants d'épissage		5-15 %	Tier IA	
<i>RET</i>	Fusions		1-2 %	Tier IA	
<i>NTRK1-3</i>	Fusions	Thérapeutique	0,2-0,5 %	Tier IA	
Cancer colorectal					
<i>KRAS</i>	Codons 12, 13, 61, 146	Thérapeutique	45 %	Tier IA	Yoshino <i>et al.</i> , 2018; Sepulveda <i>et al.</i> , 2017 NCCN, 2022c
<i>NRAS</i>	Codons 12, 13, 61		2-7 %	Tier IA	
<i>BRAF</i>	V600E	Thérapeutique	8-12 %	Tier IA	NCCN, 2022d; Sepulveda <i>et al.</i> , 2017
<i>PIK3CA</i>	Mutations (exons 1, 9, 20)	Prognostique, Thérapeutique	s. o.	Tier IIC	Bartley <i>et al.</i> , 2014
Tumeur stromale gastro-intestinale					
<i>KIT</i>	Mutations (exons 9, 11)	Diagnostique, Prognostique, Thérapeutique	80 %	Tier IA	ESMO-EURACAN-GENTURIS [Casali <i>et al.</i> , 2022] NCCN <i>GIST guidelines</i> Version 1.2021 [NCCN, 2021b]
<i>PDGFRA</i>	Mutations (exon 18)		2-14 %	Tier IA	
<i>BRAF</i>	V600E	Thérapeutique	Rares	Tier IIC	NCCN, 2021b Testés si <i>KIT</i>/<i>PDGFRA</i> sont négatifs
<i>NF1</i>	Mutations				
<i>NTRK1-3</i>	Fusions				
<i>FGFR1</i>	Fusions				
Mélanome					
<i>BRAF</i>	V600E et autres rares	Thérapeutique, Diagnostique	50 %	Tier IA	Michielin <i>et al.</i> , 2019
<i>NRAS</i>	Q61K	Prognostique	0,2 %	Tier IA	NCCN, 2022d
<i>KIT</i>	Exons 11, 13 et 17	Thérapeutique, Diagnostique	3 %-15 %	Tier IA	

GÈNES	TYPES DE VARIANTS RAPPORTÉS	VALEUR DE L'ANALYSE PAR SNG	PROPORTION DE TUMEURS POSITIVES*	CLASSIFICATION SELON L'AMP	RÉFÉRENCES ET RECOMMANDATIONS CITÉES PAR LE DEMANDEUR
Thyroïde					
<i>BRAF</i>	Codons 600, 601	Diagnostique, Prognostique, Thérapeutique	s. o.	Tier IA	NCCN, 2021a Chiosea <i>et al.</i> , 2017 Filetti <i>et al.</i> , 2019
<i>RET</i>	Plusieurs mutations				
<i>KRAS</i>	Codons 12, 13, 61	Diagnostique			
<i>NRAS</i>					
<i>HRAS</i>					
Carcinome urothélial					
<i>FGFR2-3</i>	Mutations	Thérapeutique	s. o.	Tier IA	NCCN, 2022b

Abréviations : AMP : Association for Molecular Pathology; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; ESMO–EURACAN– GENTURIS : European Society for Medical Oncology–European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers–European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; RPMPQ : Réseau de pathologie moléculaire pulmonaire du Québec; SNG : séquençage de nouvelle génération; s. o. : sans objet.

* Aucune référence n'a été citée par le demandeur.

L'**ESMO** recommande l'utilisation d'un panel multigénique par SNG pour l'analyse des altérations somatiques du *tier I* (système de classification étagé) de l'ESCAT⁷ (association entre variant et médicament validée lors d'essais cliniques) dans l'ADN ou l'ARN de certains types de cancers métastatiques, dont les CPNPC non épidermoïde avancés. Il s'agit des altérations somatiques d'*EGFR* (à l'exception des insertions de l'exon 20), *BRAF*^{V600E}, *MET* (*exon 14 skipping*) et des fusions d'*ALK*, de *ROS1*, de *NTRK* et de *RET*. Ils mentionnent également que des panels plus larges peuvent être utilisés seulement si une entente pour une utilisation précise est conclue avec l'agent payeur, et ce, en considérant l'ensemble des coûts (y compris les médicaments) et si une stratégie de stratification des variants à rapporter est employée. L'ESMO recommande que l'utilisation de médicaments hors indication selon le profil moléculaire tumoral ne se fasse que si un programme d'accès et une procédure de décision ont été élaborés à l'échelle nationale ou régionale [Mosele *et al.*, 2020].

D'après les plus récentes positions du **NCCN**, l'analyse des gènes *EGFR*, *ALK*, *KRAS*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *MET* et *RET* est à considérer pour les CPNPC, les adénocarcinomes, les cancers du poumon à grandes cellules et les carcinomes à cellules squameuses. L'organisme prône également, lorsque cela est faisable, que ces analyses soient réalisées de manière plus globale selon une approche par panel au moyen du séquençage de nouvelle génération de l'ADN et de l'ARN tumoral [NCCN, 2022a].

Dans ses recommandations conjointes au sujet du traitement du cancer du poumon à l'aide d'inhibiteurs de la tyrosine kinase, le **CAP**, l'**IASLC** (*International Association for the Study of Lung Cancer*) et l'**AMP** préconisent fortement de tester le gène *ROS1* pour tous les adénocarcinomes du poumon. Ces organismes recommandent également de ne pas tester les gènes *BRAF*, *RET*, *ERBB2*, *KRAS* et *MET* individuellement, mais plutôt de les inclure dans un panel plus large ou si les analyses des gènes *EGFR*, *ALK* et *ROS1* sont négatives (consensus d'experts). Les gènes *AKT1*, *DDR2*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *KIT*, *MAP2K1*, *MTOR*, *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*, *NRAS*, *PDGFRA* et *PIK3CA* ont été cités comme biomarqueurs émergents pour le diagnostic moléculaire dans le cancer du poumon pour lesquels les auteurs n'ont émis aucune recommandation [Lindeman *et al.*, 2018]. L'**ASCO** a endossé les recommandations rapportées du consortium CAP, IASLC et AMP en ajoutant que le séquençage du gène *BRAF* devrait être réalisé chez toutes les personnes atteintes d'un adénocarcinome pulmonaire avancé [Kalemkerian *et al.*, 2018].

6.2.2 Cancer colorectal

Selon les recommandations conjointes de l'**INESSS** et du **GÉOQ**, la recherche de mutations dans les gènes *KRAS* et *NRAS* doit être faite chez tous les patients ayant un diagnostic de cancer colorectal et chez qui un traitement anti-EGFR est considéré. L'analyse mutationnelle du gène *BRAF* apporte une information pronostique additionnelle. L'évaluation de *BRAF* devrait être considérée en présence d'un *KRAS* de

⁷ ESCAT : ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets [Mateo *et al.*, 2018].

type sauvage puisqu'une mutation dans *BRAF* est associée à une diminution de l'efficacité des anti-EGFR [INESSS et GÉOQ, 2016a; INESSS et GÉOQ, 2016b]. L'INESSS a recommandé en 2018 l'analyse combinée des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* par SNG pour le traitement du cancer colorectal métastatique [INESSS, 2018].

L'**ESMO** préconise l'utilisation d'un panel multigénique par SNG pour l'analyse des altérations somatiques dans les cas de cancer colorectal métastatique, en autant que les coûts ne dépassent pas ceux des analyses ciblées par le TAAN (test d'amplification d'acide nucléique).

Dans ses recommandations précises pour la prise en charge du cancer colorectal métastatique, l'**ESMO** mentionne que le statut mutationnel des gènes *RAS* est un biomarqueur prédictif pour le choix de traitements anti-EGFR chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique. L'analyse du statut mutationnel de *BRAF* devrait se faire simultanément avec celui des gènes *RAS*. L'analyse des gènes émergents *PIK3CA*, *HER2*, *HER3* et *MET* n'est pas recommandée en dehors des études cliniques [Van Cutsem *et al.*, 2016]. La **JSMO** (Japanese Society of Medical Oncology) a entériné les recommandations de l'ESMO en 2018 [Yoshino *et al.*, 2018].

Les lignes directrices conjointes de l'**ASCP** (*American Society for Clinical Pathology*) du **CAP**, de l'**AMP** et de l'**ASCO** mentionnent que le statut mutationnel des gènes *RAS* doit être réalisé préalablement à l'administration d'un traitement anti-EGFR. Il en est de même pour le statut mutationnel du gène *BRAF* au regard de la stratification pronostique en cancer colorectal. Les preuves sont trop faibles pour recommander le séquençage de *BRAF* comme biomarqueur prédictif de la réponse aux traitements anti-EGFR. Selon les auteurs, la preuve est trop faible pour conseiller l'analyse mutationnelle du gène *PIK3CA* à des fins thérapeutiques dans le cancer colorectal sauf à l'intérieur d'un protocole de recherche clinique [Sepulveda *et al.*, 2017].

Le **NCCN** prône l'analyse des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF*, individuellement ou par panel de SNG, pour les personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique [NCCN, 2022c].

Le **Cancer Council of Australia** recommande que l'investigation du statut mutationnel des gènes *RAS* et *BRAF* soit faite au moment du diagnostic de cancer colorectal métastatique. La présence de mutations dans les gènes *RAS* et *BRAF* est un biomarqueur prédictif négatif de la réponse des traitements d'anticorps contre l'EGFR. Des mutations dans le gène *BRAF* sont également un biomarqueur pronostique négatif du cancer colorectal [Cancer Council Australia, 2017].

Le **German Guideline Program in Oncology** recommande que le statut mutationnel des gènes *RAS* et *BRAF* soit investigué avant l'amorce de traitements de première ligne pour le cancer colorectal métastatique. Les patients qui présentent un *RAS* de type sauvage et ont une tumeur primaire du côté gauche devraient se voir administrer une double chimiothérapie plus un anti-EGFR dans le traitement de première intention de la maladie métastatique. Ceux aux prises avec un *RAS* muté devraient recevoir une chimiothérapie double. Les personnes porteuses d'un gène *BRAF* muté devraient avoir

la chimiothérapie la plus efficace ou être enrôlées dans une étude clinique [GGPO, 2019].

6.2.3 Tumeur stromale gastro-intestinale

Le **NCCN** indique qu'environ 80 % et 5-10 % des tumeurs stromales gastro-intestinales présentent des mutations dans les gènes *KIT* et *PDGFRA*, respectivement. La présence de ces mutations ne corrèle toutefois pas avec le pronostic. Selon l'organisme, l'analyse du statut mutationnel des gènes *KIT* et *PDGFRA* ne devrait être réalisée que si l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase est envisagée. L'analyse des gènes *BRAF*, *NF1*, *NTRK* et *FGFR* par SNG est indiquée pour l'identification potentielle de thérapies ciblées si des mutations activatrices n'ont pas été décelées dans les gènes *KIT* et *PDGFRA* [NCCN, 2021b].

Dans leur dernier guide de pratique clinique conjoint, l'**ESMO**, l'**EURACAN** (*European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers*) et le **GENTURIS** (*European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes*) soutiennent que le statut mutationnel des gènes *KIT* et *PDGFRA*, évalué par Sanger ou SNG, renseigne sur la classification du type de tumeur stromale gastro-intestinale, qu'il est pertinent pour le pronostic et les décisions relatives aux traitements. Les auteurs ajoutent que le statut mutationnel des gènes *NTRK* et *BRAF* permet une meilleure classification de la tumeur et possède une valeur prédictive pertinente [Casali *et al.*, 2022].

6.2.4 Mélanome

Le **NCCN** recommande de tester *BRAF* chez les personnes atteintes d'un mélanome cutané de grade III à haut risque de récurrence pour lesquelles un traitement dirigé contre le *BRAF* est envisagé. Si le gène *BRAF* est testé initialement et que son résultat est négatif, le NCCN suggère fortement d'utiliser un panel SNG pour identifier d'autres cibles génétiques telles que *KIT* ou les mutations dans *BRAF* autres qu'en position V600. L'organisme rapporte que des mutations dans le gène *KIT* pourraient avoir un effet sur la sensibilité de certains inhibiteurs de tyrosine kinase. Des mutations dans le gène *NRAS* semblent corrélées avec une faible survie chez les personnes atteintes de mélanomes localisés et avancés [NCCN, 2022d].

L'**ESMO** recommande l'analyse du statut mutationnel de gènes actionnables pour plusieurs stades de mélanomes. Selon l'organisme, l'analyse du gène *BRAF* en position V600 est primordiale. Si elle est négative, l'analyse étendue de *BRAF* ainsi que celle des gènes *NRAS* et *KIT* est préconisée. Les auteurs mentionnent que le statut mutationnel des gènes *BRAF* et *NRAS* a une influence sur les options thérapeutiques à privilégier [Michielin *et al.*, 2019].

6.2.5 Cancer de la thyroïde

Le **NCCN** indique que le diagnostic d'un carcinome anaplasique de la thyroïde devrait inclure l'analyse des gènes *BRAF*, *NTRK*, *ALK* et *RET* en plus du fardeau mutationnel tumoral (*tumor mutational burden*). Pour certains types de cancer de la thyroïde, l'organisme cite les agents thérapeutiques vémurafenib et dabrafenib lorsque des mutations dans *BRAF* ont été décelées et qu'aucune étude clinique n'est disponible ou appropriée. Des mutations dans le gène *RET* sont associées à un mauvais pronostic pour les personnes atteintes d'un carcinome médullaire sporadique [NCCN, 2021a].

L'**ESMO** présente les marqueurs moléculaires pertinents dans la classification des différents carcinomes de la thyroïde selon l'Organisation mondiale de la santé. Les gènes d'intérêt touchés dans la classification de ces cancers sont *RAS*, *BRAF* et *RET* [Filetti *et al.*, 2019].

Le **CAP** cite les gènes *BRAF*, *RAS* et *RET* comme importants pour le diagnostic de plusieurs types de cancers thyroïdiens et leur pronostic [Chiosea *et al.*, 2017].

6.2.6 Carcinome urothélial

Le **NCCN** rapporte que l'analyse des gènes *FGFR2* et *FGFR3* est à considérer dans le diagnostic du cancer de la vessie invasif musculaire [NCCN, 2022b].

6.2.7 Traitement des tumeurs agnostiques

Un **consensus canadien** a récemment publié un article au sujet de la détection et du traitement de différents cancers solides comportant une fusion *NTRK* chez les adultes. Le regroupement recommande de tester pour les fusions *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3* dans les cas de carcinome thyroïdien, de carcinome colorectal, de carcinome pulmonaire non à petites cellules, de sarcome des tissus mous et de carcinome des glandes salivaires [Bebb *et al.*, 2021].

6.2.8 Initiatives d'autres juridictions

Au **Cancer Genetics and Genomics Laboratory – BC Cancer** (Colombie-Britannique, Canada), l'utilisation du Focus Panel^{MC} est indiquée uniquement pour l'analyse des cancers suivants⁸ :

- CPNPC non neuroendocrinien de stades IIIB / IV;
- Cancer du poumon en progression sous traitement aux inhibiteurs de tyrosine kinase (mutation T790M et autres variants associés à la résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase d'*EGFR*, à partir de biopsie tumorale uniquement);
- Mélanome métastatique et (ou) métastatique et (ou) non résecable non résecable;

⁸ Cancer Genetics and Genomics Laboratory – BC Cancer. Focus panel [site Web]. Disponible à : <http://cancergeneticslab.ca/genes/focus-panel/> (consulté le 7 janvier 2022).

- Gliome de bas grade infiltrant.

L'AIHTA (*Austrian Institute for Health Technology Assessment*) s'est penché sur les bénéfices cliniques d'utiliser le panel commercial multigénique FoundationOne^{MC} CDx auprès de patients atteints de cancers. L'organisme conclut qu'au moment de rédiger son avis (septembre 2019), aucune preuve scientifique ne soutenait que l'utilisation d'un panel multigénique pour déceler des biomarqueurs à visée thérapeutique ne conduisait à de meilleurs résultats cliniques⁹.

6.2.9 Regard sur la pertinence clinique du Focus Panel^{MC} en contexte québécois

Bien que le Focus Panel^{MC} permette d'évaluer le statut mutationnel de biomarqueurs diagnostiques et pronostiques, la pertinence clinique de cette analyse dans le contexte des tumeurs solides est surtout attribuable à sa capacité à identifier des cibles thérapeutiques. Plusieurs des sources citées par le fabricant et (ou) le demandeur pour appuyer la pertinence clinique du Focus Panel^{MC}, et reprises dans ce document, ont été rédigées par des sociétés américaines et donc, dans un contexte législatif distinct. Ainsi, l'appréciation du gain de valeur clinique anticipé de procéder à un profilage moléculaire par panel SNG pour soutenir des décisions thérapeutiques en contexte de cancers avancés et métastatiques doit tenir compte de diverses perspectives, notamment celle des autorités réglementaires canadiennes et celle de l'agent payeur public québécois. En effet, d'une perspective du système de santé publique, il faut considérer que le résultat d'un profilage moléculaire tumoral peut entraîner l'identification de biomarqueurs pour lesquels les traitements associés ne seraient pas disponibles au Canada ou non remboursés au Québec. Le [tableau 6](#) résume la pertinence thérapeutique par cancer du séquençage des gènes ciblés par le demandeur. Les principaux constats sur la valeur thérapeutique de ces gènes sont présentés ci-dessous.

En ce qui a trait au **cancer du poumon** métastatique ou avancé, la connaissance du statut mutationnel des gènes *ALK*, *EGFR* et *ROS1* permet de prédire l'efficacité de plusieurs agents thérapeutiques inscrits sur les listes des médicaments. Le tepotinib et le selpercatinib, ciblant respectivement les gènes *MET* et *RET*, ont reçu une homologation de Santé Canada, mais n'ont pas été évalués par l'INESSS au moment de la rédaction du présent rapport. Le dabrafénib en association avec le tramétinib est un traitement indiqué pour le CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF*. L'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables de l'association dabrafénib / tramétinib par rapport aux traitements généralement administrés au Québec repose sur des études jugées de trop faible qualité par l'INESSS. Par conséquent, l'Institut n'était pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de ce traitement [INESSS, 2021b]. Le larotrectinib sert à traiter les cancers qui présentent une fusion des gènes *NTRK*, et ce, peu importe l'endroit où le cancer survient. Il est indiqué lorsqu'il n'y a pas d'autres options thérapeutiques ou que les traitements existants sont insatisfaisants. Puisqu'à l'heure actuelle, trop d'incertitudes demeurent quant à l'efficacité du larotrectinib pour le traitement des cancers autres que le fibrosarcome infantile et le sarcome des

⁹ AIHTA. FoundationOne@CDx: Genetic profiling of solid tumours. Rapid Assessment 014 [site Web]. Disponible à : <https://eprints.aihta.at/1215/> (consulté le 1^{er} avril 2022).

tissus mous, l'INESSS procédera à une réévaluation du médicament lorsque plus de données seront disponibles [INESSS, 2021c]. Aucun traitement ne ciblant HER2 (du gène *ERBB2*) n'a été autorisé par Santé Canada pour le cancer du poumon.

Dans le cas du **cancer colorectal**, la connaissance du statut mutationnel des gènes *KRAS* et *NRAS* permet de prédire l'efficacité d'agents thérapeutiques inscrits sur la *Liste des médicaments*. L'encorafénib, inhibiteur de *BRAF*, a reçu un avis favorable d'inscription avec atténuation du fardeau économique sur le système de santé. Au moment de l'écriture du présent rapport, le ministre a décidé de surseoir à sa décision d'inscrire le médicament. Aucun traitement ne ciblant *PIK3CA* n'a été autorisé par Santé Canada pour le cancer colorectal.

Pour les **tumeurs stromales gastro-intestinales**, le statut mutationnel des gènes *KIT* et *PDGFRA* est un marqueur prédictif de l'efficacité de plusieurs traitements approuvés au Québec. Aucun ne ciblant *BRAF*, *NF1* ou *FGFR1* n'a été autorisé par Santé Canada pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. Le larotrectinib a reçu un avis favorable d'inscription sur les listes des médicaments pour le sarcome des tissus mous¹⁰.

Dans le cas du **mélanome**, le statut mutationnel de *BRAF* prédit la réponse de certains traitements, dont le dabrafénib. Des mutations dans le gène *KIT* pourraient avoir une incidence sur la sensibilité de certains inhibiteurs de tyrosine kinase, mais aucun traitement nécessitant une connaissance du statut mutationnel de *KIT* n'a été répertorié au Canada.

En ce qui a trait au **cancer de la thyroïde**, le selpercatinib ciblant *RET* est approuvé par Santé Canada, mais n'a pas été évalué par l'INESSS au moment de la rédaction du présent rapport. De façon similaire, l'inhibiteur de *FGFR2-3*, erdafinitinib, a été homologué pour le traitement du carcinome urothélial, mais n'a pas été évalué par l'INESSS.

¹⁰ <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/profilage-moleculaire-des-tumeurs-solides-adultes-focus-panelmc-illumina-mc-analyse-de-52-biomarqueurs-somatiques.html>.

Tableau 6 Sommaire de la pertinence thérapeutique des 18 cibles du Focus Panel^{MC} qui seront rapportées

Gènes ayant une valeur thérapeutique selon le demandeur	Avis favorable d'inscription de la part de l'INESSS		Homologation par Santé Canada (commerciallement disponible)		Avis défavorable d'inscription de la part de l'INESSS
	Médicament inscrit et remboursé par le RGAM	Le ministre surseoit à sa décision	Indiqué pour le cancer visé, mais aucune évaluation par l'INESSS	Non indiqué pour le cancer visé	
Cancer du poumon					
ALK	<input checked="" type="checkbox"/>				
EGFR	<input checked="" type="checkbox"/>				
ROS1	<input checked="" type="checkbox"/>				
KRAS*			<input checked="" type="checkbox"/> (ex. : sotorasib)		
MET			<input checked="" type="checkbox"/> (ex. : tepotinib)		
RET			<input checked="" type="checkbox"/> (ex. : selpercatinib)		
NTRK1, NTRK2, NTRK3			<input checked="" type="checkbox"/> (ex. : entrectinib)		<input checked="" type="checkbox"/> (larotrectinib)
ERBB2				<input checked="" type="checkbox"/> (ex. : trastuzumab)	
BRAF					<input checked="" type="checkbox"/> (dabrafenib / tramétinib)
Cancer colorectal					
KRAS	<input checked="" type="checkbox"/>				
NRAS	<input checked="" type="checkbox"/>				
BRAF		<input checked="" type="checkbox"/> (ex. : encorafénib)			
PIK3CA*				<input checked="" type="checkbox"/> (ex. : alpélisib)	
Tumeur stromale gastro-intestinale					
NTRK1, NTRK2, NTRK3		<input checked="" type="checkbox"/> (larotrectinib)			
KIT*					
PDGFRA*					
BRAF					
NF1					
FGFR1					
Mélanome					
BRAF*	<input checked="" type="checkbox"/>				
KIT*					
Cancer de la thyroïde					
RET*			<input checked="" type="checkbox"/> (ex. : selpercatinib)		
BRAF*					
HRAS*					
KRAS*					
NRAS*					
Carcinome urothélial					
FGFR2-3			<input checked="" type="checkbox"/> (ex. : erdafitinib)		

Notes : Les cases hachurées indiquent qu'aucun traitement nécessitant une connaissance du statut mutationnel du gène n'a été répertorié au Canada pour le cancer ciblé. Les éléments présentés dans ce tableau sont valides en date du 13 avril 2022.

* L'analyse de ce gène a également une valeur diagnostique et (ou) pronostique selon le demandeur (voir les détails au [tableau 5](#)).

7 CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION

7.1 Volet clinique

7.1.1 Enjeux généraux

Les experts ont des avis partagés au sujet de la nécessité de rapporter le statut mutationnel des 52 gènes inclus dans le Focus Panel^{MC} :

- Certains experts sont d'avis que la pertinence clinique des gènes et variants qui seront rapportés devrait être basée sur le contexte québécois et non reposer sur des recommandations d'organismes américains. Ce filtre permettrait d'être arrimé avec les traitements inscrits à ce jour dans la *Liste des médicaments* et pour lesquels une évaluation selon les cinq aspects prévus par la loi a été réalisée par l'INESSS. Certains ont d'ailleurs indiqué que l'utilisation de traitements non inscrits irait à contrecourant des algorithmes cliniques établis pour la prise en charge de certains cancers au Québec. De plus, certains traitements non inscrits aux *Listes des médicaments* le sont en raison des données de faible qualité. Ainsi, leur utilisation pourrait comporter un rapport risque-bénéfice défavorable pour les patients (efficacité et innocuité) et comporter d'importants coûts pour le régime général d'assurance médicament.
- D'autres experts se sont positionnés en faveur du rapport du statut mutationnel des 52 gènes du Focus Panel^{MC} pour tous les types de tumeurs analysés. Ceux-ci disent avoir déjà accès à des agents thérapeutiques non inscrits sur les listes des médicaments ou non homologués par Santé Canada par le biais de différents programmes spéciaux, notamment les programmes compassionnels des compagnies pharmaceutiques et potentiellement des motifs de nécessité médicale particulière (NMP), le programme de patients d'exception ou le programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada.
- Chaque site tumoral comporte un certain nombre de biomarqueurs dont la pertinence et l'actionnabilité cliniques sont appuyées par des niveaux de preuve qui évoluent rapidement dans le temps. Un mécanisme agile de veille scientifique est nécessaire afin de maintenir à jour une liste de biomarqueurs pertinents à rapporter dans diverses situations cliniques.

Les experts consultés ont fait mention de différentes pratiques existantes permettant de passer outre les critères d'accès aux traitements qui ne sont pas inscrits dans la *Liste des médicaments* ou homologués par Santé Canada :

- Certains experts ont mentionné que les laboratoires des établissements subissent des pressions importantes de la part de cliniciens pour la réalisation d'analyses de gènes pour lesquels la pertinence n'a pas été reconnue dans le contexte québécois. Il n'est pas anticipé que l'utilisation du Focus Panel^{MC} contribue à réduire cette pression si uniquement les cibles jugées pertinentes

sont rapportées, sachant que le séquençage des 52 gènes du panel sera toujours effectué et que le démasquage de cibles additionnelles pourrait être demandé par les cliniciens.

- D'autres experts ont fait état que certains patients, sur recommandation de leur médecin traitant, ont recours à des analyses moléculaires offertes par des compagnies privées (p. ex. : FondationOne^{MC} CDx), dont les frais sont déboursés par les patients ou leurs assurances privées dans le but de recevoir des agents thérapeutiques par l'entremise de différents centres hospitaliers et programmes d'accès.

Le laboratoire demandeur avance un temps de réponse de 10 jours entre la réception de l'échantillon et la transmission des résultats. Considérant les pratiques et la situation actuelles dans certains établissements et laboratoires, certains experts sont d'avis que les délais seront difficilement respectés et pourraient atteindre 3 à 4 semaines à certains endroits (ce qui correspond à la réalité qui prévaut en ce moment pour plusieurs patients). Toutefois, comparativement à une approche gène par gène, l'utilisation du SNG offre l'avantage de tester plusieurs marqueurs simultanément, ce qui permet d'identifier une cible potentiellement actionnable plus rapidement et constitue un bénéfice important, notamment pour les cas aux prises avec des tumeurs agressives [Yip *et al.*, 2019]. Même s'il est anticipé que l'utilisation d'un panel multigénique améliore le flux de travail dans le laboratoire, le besoin d'ajouter des ressources est anticipé, notamment pour la validation analytique des tests et la gestion des données bioinformatiques, d'autant plus si les panels utilisés sont plus larges [Mosele *et al.*, 2020; Yip *et al.*, 2019].

De l'avis de certains experts, bien que chaque analyse réalisée comprenne l'ensemble des 52 gènes du panel, l'information générée ne devrait pas être utilisée comme outil de recherche. Les analyses de biologie médicale élaborées pour la clinique ne doivent pas servir à faire de la recherche qui est, par ailleurs, financée par d'autres sources.

Certains experts relatent une demande croissante pour la recherche de mutations en cause dans certains mécanismes de résistance à des thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinase dans le cancer du poumon, notamment). Cette pratique n'est pas encadrée au Québec et devient de plus en plus couteuse, surtout dans un contexte où le séquençage sur les biopsies liquides est en plein essor. L'utilisation d'un panel large de gènes pour plusieurs cancers pourrait contribuer à une augmentation de ce type de requête et à des coûts inhérents.

7.1.2 Enjeux rapportés par les experts consultés relativement à l'utilisation du Focus Panel^{MC} dans les cancers ciblés par le demandeur

7.1.2.1 Cancer du poumon

La quantité d'échantillons biologiques utilisables après une biopsie pulmonaire étant limitée, la faible quantité de matériel génétique requis pour réaliser le Focus Panel^{MC} (entre 1 et 100 ng de tissu tumoral) constitue un avantage important dans le contexte du cancer du poumon.

Certains experts signalent que seul le statut mutationnel des gènes *EGFR*, *ALK* et *ROS1* est jugé pertinent selon les algorithmes d'investigation du Québec. Les autres gènes suggérés sont davantage axés sur la recherche et appuyés par des données émergentes. En conséquence, les autres gènes suggérés par le demandeur, soit *BRAF*, *KRAS*, *ERBB2*, *MET*, *RET* et *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*, ne sont pas associés à des traitements facilement accessibles par les cliniciens du Québec et se retrouvent surtout dans des recommandations américaines. Les traitements qui ciblent ces marqueurs sont soit encore en développement (donc non évalués par l'INESSS), soit tout simplement non inscrits sur les listes des médicaments à la suite d'une recommandation défavorable de l'INESSS.

7.1.2.2 Cancer colorectal

Les délais relatifs aux analyses par PCR (*Polymerase Chain Reaction*, ou réaction de polymérisation en chaîne) des gènes *RAS* et *BRAF* sont actuellement courts, de l'ordre de quelques jours. Un délai de réponse de 10 jours au maximum, comme le suggère le demandeur, représenterait une régression dans l'efficacité des analyses pour le cancer colorectal.

À l'heure actuelle, pour ce type de cancer, seuls les gènes *KRAS* et *NRAS* sont importants pour prédire une réponse aux anti-EGFR alors que le gène *BRAF* possède surtout une valeur pronostique. Même si l'INESSS a émis un avis favorable d'inscription pour l'inhibiteur de *BRAF*, l'encorafénib, en juin 2021, le médicament n'est toujours pas inscrit sur les listes des médicaments au moment de la rédaction du présent rapport [INESSS, 2021d].

7.1.2.3 Mélanome

Dans le cas du mélanome, la connaissance du statut mutationnel de *BRAF* a effectivement une valeur thérapeutique. Selon certains experts, aucune donnée n'appuie actuellement une valeur diagnostique pour *BRAF* dans le mélanome.

Les variants dans le gène *NRAS* sont en ce moment rapportés au Québec, mais l'utilité de ce gène pour le mélanome est faible, voire nulle.

Dans la pratique, les oncologues préfèrent utiliser des immunothérapies qui sont efficaces à la fois pour les patients qui ont un gène *KIT* muté ou de type sauvage. Le statut mutationnel du gène *KIT* est tout de même rapporté à l'heure actuelle, mais son utilité est discutable.

7.1.2.4 Autres cancers

Il n'y a aucun intérêt actuellement à rapporter le statut mutationnel des gènes *KIT*, *PDGFRA*, *BRAF* et *FGFR1* pour les tumeurs stromales gastro-intestinales.

Les experts consultés se questionnent sur l'utilité d'utiliser un panel de 52 gènes dans le carcinome urothélial, alors que seulement 2 de ceux-ci sont pertinents (*FGFR2* et *FGFR3*). De plus, aucun traitement nécessitant une connaissance du statut mutationnel de ces deux gènes n'est inscrit pour le moment sur les listes des médicaments du Québec.

Certains experts ont indiqué que le Focus Panel^{MC} pourrait être utilisé pour investiguer des cibles actionnables dans des cas de maladies métastatiques fulgurantes ou dans des cas de cancer primaire inconnu, même si aucun traitement n'est approuvé à ce jour.

Les gènes *NRG1*, *BRCA1* et *BRCA2*, qui constituent des cibles émergentes pour la prise en charge du CPNPC et du cancer colorectal, respectivement, ne sont pas couverts par le Focus Panel^{MC}.

7.2 Volet organisationnel

7.2.1 Uniformisation des critères d'accès et de la prise en charge des patients à l'échelle provinciale selon la perspective des experts

Il y a une volonté d'uniformiser, à l'ensemble de la province, les critères d'accès aux analyses de profilage moléculaire en oncologie qui seront disponibles dans quelques laboratoires désignés et aux types de données qui sont rapportées au prescripteur. La mise en place d'un formulaire électronique unique a été avancée par certains experts, lequel permettrait aux prescripteurs d'être informés des gènes cliniquement pertinents pour le Québec quant aux cancers ciblés. Ce type de formulaire pourrait constamment être mis à jour en fonction des nouvelles données probantes pertinentes dans le contexte provincial.

La création d'algorithmes cliniques qui déterminent l'admissibilité des patients au Focus Panel^{MC} (ou à d'autres analyses similaires) ainsi qu'aux agents thérapeutiques est également jugée importante. Ces algorithmes devront prendre en considération l'objectif derrière la réalisation des analyses relativement à la valeur diagnostique, pronostique et (ou) prédictive reconnue dans le contexte québécois pour chacun des biomarqueurs au regard d'un type de cancer donné.

Les experts consultés sont majoritairement d'avis qu'une mise à jour en continu des critères provinciaux et des algorithmes devra être réalisée par une entité compétente en considérant l'évolution de la littérature pertinente et des évaluations des médicaments aux fins d'inscription. Cette mise à jour permettra d'informer les cliniciens des dernières données probantes concernant les gènes et autres marqueurs cliniquement actionnables et disponibles au Québec et permettra aux patients d'obtenir des soins équitables et adaptés à leur situation.

De surcroît, certains soutiennent que des mécanismes de contrôle et de vérification devront être mis en place pour s'assurer que les indications cliniques et les règles d'encadrement visant une utilisation judicieuse du Focus Panel^{MC} sont respectées par les laboratoires et que les résultats d'analyse des cibles soient communiqués selon une stratégie qui permet de stratifier les variants selon le niveau de preuves en appui à leur pertinence clinique.

7.2.2 Enjeux liés à l'utilisation des médicaments

Certains départements de pharmacie d'établissements rapportent subir des pressions importantes de la part de cliniciens pour le remboursement de médicaments en oncologie par les programmes d'accès (p. ex., les comités de convenance et les programmes compassionnels des fabricants). Les établissements doivent allouer plusieurs ressources administratives afin de gérer les demandes d'accès pour des médicaments non inscrits aux listes. Il est donc anticipé que le déploiement du profilage moléculaire pour les tumeurs solides accentue ce besoin.

Certains experts indiquent que la science en oncologie provient majoritairement des États-Unis et que cette situation pourrait contribuer à ce que les oncologues demandent d'avoir accès aux derniers traitements approuvés par la FDA sans que ceux-ci soient commercialisés au Canada et remboursés au Québec.

Enfin, certains auteurs soulèvent des inquiétudes quant au fait que l'utilisation d'une approche diagnostique par l'analyse simultanée de gènes multiples pourrait encourager l'usage hors-indication de traitements ciblés dont l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été suffisamment évaluées [Steuten *et al.*, 2019; Le Tourneau *et al.*, 2015]. Une utilisation élargie, libérale et non optimale de ces traitements pourrait mener à une augmentation potentiellement substantielle des coûts des programmes permettant un accès à un médicament sur une base exceptionnelle comme la mesure du patient d'exception administrée par la RAMQ.

7.3 Dimensions éthiques, sociales et juridiques

Certains experts ont indiqué que l'accès à des traitements par le biais de comités de convenance et de programmes compassionnels est à l'origine d'iniquités pour les patients à l'échelle du Québec. En effet, considérant l'élargissement éventuel des types tumoraux visés par le panel et le fait que les décisions se prennent dans les établissements par des comités différents et indépendants les uns des autres, les approbations de traitements ne sont pas données à toutes les personnes admissibles et varient en fonction des établissements. Le recours aux analyses moléculaires offertes par des compagnies privées défrayées par les patients, patientes ou leurs assurances représente également un enjeu d'iniquité important.

Sur des bases déontologiques et juridiques, des experts se sont questionnés sur les enjeux éthiques et légaux potentiels relativement à la non-divulgence de l'ensemble de l'information générée par le Focus Panel^{MC}.

Certains ont noté que l'utilisation d'un panel de 52 gènes, lorsqu'un seul gène est pertinent pour la pratique clinique, peut engendrer des coûts significatifs pour le réseau et créer des délais dans l'obtention des résultats comparativement aux techniques conventionnelles et ainsi, dans l'amorce rapide de traitements.

8 ANALYSES ÉCONOMIQUES

Du point de vue économique, une revue rapide de la documentation scientifique puis une analyse critique des publications pertinentes ont été réalisées. Une analyse d'impact budgétaire et une lecture des différents enjeux pouvant avoir une incidence sur la portée des conclusions économiques émises complètent cette revue. Précisons qu'étant donné la nature du mandat octroyé à l'INESSS par le MSSS, aucune modélisation de l'efficacité n'a été effectuée.

8.1 Revue de la documentation scientifique

8.1.1 Recherche de la littérature

La stratégie de repérage documentaire, détaillée aux annexes B, C et D, a permis de recenser six études, dont les principales caractéristiques et les résultats sont présentés à l'annexe E. L'évaluation de la qualité méthodologique est présentée à l'annexe F.

8.1.2 Description et résultats des études

La majorité des études retenues à la suite de la revue de la documentation scientifique ont été effectuées chez des personnes atteintes de CPNPC de stade avancé, ou auprès d'une cohorte fictive dans certains cas. Le demandeur a d'ailleurs proposé un algorithme de prise en charge détaillé concernant cette population. Cet algorithme, qui paraît à la [section 4.3](#), a reçu l'approbation du RQDM et du PQC. C'est la raison pour laquelle le volet économique porte une attention propre à l'usage du Focus Panel^{MC} chez cette population. Notons que seule l'étude de Li et ses collaborateurs [2015] concerne des personnes atteintes d'un mélanome au stade métastatique. L'algorithme clinique détaillant la prise en charge de ces sujets sera proposé et étayé lors de travaux ultérieurs.

Parmi les études retenues, quatre d'entre elles évaluent l'efficacité d'un panel de gènes réalisé par SNG comparativement à des approches génétiques traditionnelles [Schluckebier *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2020; Steuten *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2015]. Deux études qui portent sur une analyse de coûts d'une telle approche et qui soulignent quelques bénéfices de santé ont aussi été considérées [Pennell *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2018].

Ces études ont effectué une analyse coût-efficacité par l'entremise d'un arbre décisionnel selon une perspective de payeur de soins, public ou privé, sur un horizon temporel variable allant d'une année jusqu'au décès de la personne atteinte, lorsque précisé. L'intervention d'intérêt concerne dans tous les cas un panel d'un nombre variable de gènes reconnus comme des cibles actionnables actuelles et émergentes, effectué par SNG. Pour certaines études, le nombre de gènes analysés inclus dans l'intervention est élevé [Tan *et al.*, 2020; Steuten *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2015], alors que pour d'autres, il est plus restreint [Pennell *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2018], et parfois insuffisamment détaillé [Schluckebier *et al.*, 2020]. Dans toutes les études, l'intervention

est comparée à des approches traditionnelles pertinentes dans un contexte québécois, soit, minimalement, la recherche de mutations dans les gènes *EGFR*, *ALK* et *ROS1* pour le CPNPC. Certaines études comparent toutefois l'intervention à un éventail plus exhaustif de gènes. Les issues considérées incluent les coûts pour réaliser le profilage moléculaire et, dans certains cas, les coûts de prise en charge dont ceux liés aux traitements. Les issues de santé comprennent le nombre de cas adéquatement diagnostiqués, le pourcentage de patients admissibles à un traitement ciblé, le délai d'obtention des résultats, les années de vies gagnées (LY) et les années de vie pondérées par la qualité (QALY).

Les résultats présentés quant à l'efficacité d'une approche diagnostique par panel de gènes multiples réalisée par SNG comparativement aux approches traditionnellement déployées sont parfois discordants. En effet, trois des quatre études qui fournissent des résultats propres au volet diagnostique rapportent une diminution des coûts d'analyse lorsqu'un panel par SNG est employé au lieu des analyses génétiques conventionnelles [Tan *et al.*, 2020; Pennell *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2018]. En revanche, Schluckebier et ses collaborateurs font état d'un rapport coût-efficacité incrémental (RCEI) d'environ 5 000 \$ par cas additionnel adéquatement détecté [Schluckebier *et al.*, 2020]. Dans tous les cas, la stratégie du panel par SNG permet de déterminer un pourcentage de patients qui ont une mutation dans un gène actionnable ou émergent au moins équivalent ou égal aux stratégies génétiques traditionnelles.

Similairement, deux des quatre études qui intègrent les coûts et bénéfices de santé de la prise en charge thérapeutique dans le calcul de l'efficacité suggèrent que la stratégie du panel de gènes par SNG est dominante. En effet, elle permettrait, pour un coût total moindre, soit d'identifier un plus grand pourcentage de patients avec une mutation actionnable ou émergente [Tan *et al.*, 2020], soit d'augmenter le nombre de QALY [Li *et al.*, 2015]. En comparaison, les deux autres études mentionnent un RCEI estimé à 210 000 \$ par LY [Steuten *et al.*, 2019] et un rapport coût-utilité incrémental à 303 000 \$ par QALY [Schluckebier *et al.*, 2020].

Trois des six études retenues ont réalisé des analyses de sensibilité probabilistes. De façon générale, les résultats obtenus soutiennent les principaux constats énoncés à partir des différents scénarios de base [Schluckebier *et al.*, 2020; Steuten *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2015]. De plus, plusieurs études rapportent des analyses de sensibilité univariées. Le coût des analyses monogéniques et du SNG, les probabilités d'obtention d'un résultat non concluant par le SNG, la proportion de patients testés pour une mutation et n'ayant pas de thérapie ciblée approuvée, les coûts de ces dernières et l'estimation de leur efficacité, entre autres, sont toutes des variables susceptibles d'influencer les résultats d'efficacité [Pennell *et al.*, 2019; Steuten *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2015].

8.1.3 Généralisation des résultats au contexte québécois

La généralisation des résultats de ces études au contexte québécois s'avère hasardeuse et complexe. D'abord, les caractéristiques des sujets inclus dans les études retenues sont distinctes, à certains égards, de celles des patients québécois. Par exemple, l'étude de Tan et ses collaborateurs [2020] a été réalisée auprès d'une population asiatique où la prévalence des mutations dans le gène *EGFR* est plus importante, ce qui peut influencer le nombre de cas positifs diagnostiqués et par conséquent, la proportion de personnes traitées avec une thérapie ciblée donnée.

Par ailleurs, concernant les interventions à l'étude, et comme il en a été fait mention antérieurement, bien que certains auteurs évaluent l'efficacité d'un panel relativement étendu, aucune étude ne concerne précisément celle du Focus Panel^{MC}. À propos du groupe comparateur, le nombre de gènes qui y est inclus et analysé par des techniques traditionnelles influence grandement les coûts et, par conséquent, les résultats des études retenues. De fait, plus le nombre de gènes à tester est élevé dans le groupe comparateur, plus il pourrait devenir économiquement avantageux d'utiliser un panel de gènes analysés en simultané par SNG. Aussi, une hétérogénéité importante est observée parmi les études retenues à propos de la considération ou non des coûts liés à la rebiopsie lors de l'obtention de résultats non concluants. Ces coûts devraient systématiquement être considérés pour représenter la pratique québécoise. De plus, la sensibilité et la spécificité des interventions à l'étude influencent le nombre de cas diagnostiqués et pouvant être pris en charge. Or, dans l'étude de Pennell et ses collaborateurs [2019], toutes les interventions, autant le SNG que les approches traditionnelles, ont une sensibilité et une spécificité présumées de 100 %, ce qui est surévalué.

Il est également important de relever que l'accès aux médicaments est variable d'une juridiction à l'autre, ce qui peut limiter la généralisation des résultats des études qui intègrent les coûts et les bénéfices de santé liés à la prise en charge thérapeutique. À titre d'exemple, dans l'étude de Schluckebier et ses collaborateurs [2020] réalisée au Brésil, la thérapie ciblée en 3^e intention visant le gène *EGFR* (p. ex., l'osimertinib) et celles de 2^e et 3^e intention visant le gène *ALK* (p. ex., l'alectinib) ne sont ni remboursées ni accessibles, alors qu'elles le sont au Québec en 1^{re} intention.

8.2 Impact budgétaire

8.2.1 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse visant à évaluer l'incidence budgétaire d'introduire au *Répertoire* le Focus Panel^{MC} par SNG a été réalisée par l'INESSS. Celle-ci porte spécifiquement sur les cibles moléculaires comportant une pertinence clinique avérée ou potentielle associées au CPNPC étant donné qu'il s'agit du seul site tumoral pour lequel le demandeur a soumis un algorithme clinique (voir la [section 4.3](#)).

Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. Cette analyse fournit le différentiel de coûts entre les deux scénarios suivants :

1. *Statu quo* dans lequel les techniques conventionnelles comme l'immunohistochimie et les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) sont toujours réalisées; et
2. Le Focus Panel^{MC} est introduit au *Répertoire*.

L'analyse tient compte des différentes combinaisons de cibles moléculaires du Focus Panel^{MC} comportant une pertinence clinique et non l'ensemble des 52 cibles. La stratégie (1) se limite aux cibles pour lesquelles des médicaments inscrits sur les listes des médicaments requièrent leur détection. Il est présumé que celles-ci se feraient simultanément et non sous une séquence précise. Les autres stratégies (2 à 7) regroupent plutôt d'autres combinaisons possibles, en explorant l'effet d'y ajouter la détection d'une cible additionnelle à la fois.

Les informations ayant permis d'effectuer l'analyse d'impact budgétaire ont été obtenues de diverses sources, y compris la documentation scientifique ainsi que la consultation de pathologistes responsables de laboratoires de biologie moléculaire et de cliniciens qui participent à la prise en charge de patients atteints du CPNPC. Les principales hypothèses et postulats émis pour les fins de l'analyse sont énoncées ci-dessous :

- Selon la Société canadienne du cancer, il y avait environ 8 900 cas de cancer du poumon en 2021 au Québec. Les CPNPC constituent 85 à 90 % de tous les cancers du poumon; 70 % sont localement avancés ou métastatiques et 80 % sont non épidermoïdes. En tenant compte de ces statistiques, il est estimé qu'environ 4 200 patients seraient admissibles à un profilage moléculaire chaque année.
- Selon les experts consultés, le recours au Focus Panel^{MC} se ferait graduellement, mais rapidement, passant de 50 % de l'ensemble des analyses effectuées la première année à respectivement 70 et 90 % les deuxième et troisième années.
- Les valeurs pondérées suivantes sont retenues pour l'analyse. Elles sont tirées de la dernière mise à jour 2022-2023 du *Répertoire* :
 - Une valeur de 578 \$ pour le Focus Panel^{MC} (code : 65220) à but diagnostique, pronostique ou prédictif pour le cancer broncho-pulmonaire par SNG;
 - Les valeurs des analyses ciblées par techniques conventionnelles sont : *EGFR* (204 \$), *ALK* par IHC (18,40 \$), *ALK* par FISH (175 \$), *ROS1* par IHC (175 \$), *ROS1* par FISH (175 \$), *BRAF* (100 \$), *MET* (132 \$), *HER2* (220 \$), *RET* (220 \$), *NTRK1-3* (220 \$) et *KRAS* (132 \$).
- Les honoraires professionnels des pathologistes ont été exclu de l'analyse.

- Environ 2,5 % des analyses d'*ALK* et 10 % des analyses de *ROS1* effectuées par IHC doivent être confirmées par FISH.
- Approximativement 5 % des analyses moléculaires sont présumées être réalisées de nouveau suivant une seconde biopsie.
- Les analyses moléculaires des scénarios sont faites simultanément et non de façon séquentielle.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent aux tableaux 7 et 8. Le [tableau 7](#) présente les résultats concernant les altérations d'*EGFR-ALK-ROS1* dont des traitements sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments et dont les analyses doivent donc être faites. Le [tableau 8](#) fournit plutôt les résultats pour les autres altérations associées au CPNPC (stratégies 2 à 7) regroupant des combinaisons possibles par ajout d'une cible additionnelle à la fois. L'annexe G fait état des analyses complètes.

Notons que différentes zones d'incertitudes ont été décelées, notamment au regard de la population admissible au profilage ainsi qu'à l'applicabilité des pratiques suggérées par le demandeur. Les principales sont les suivantes :

- Bien qu'il ne soit pas exclu que des personnes atteintes d'un cancer du poumon à petites cellules ou d'un CPNPC épidermoïdes soient admissibles à ce profilage, ces dernières n'ont pas été considérées en raison de la faible prévalence des altérations géniques au sein de cette population;
- Bien que le déploiement du Focus Panel^{MC} par SNG devrait se réaliser rapidement, la rapidité de son implantation comporte une part d'incertitude, notamment en raison des volumes importants d'analyses à effectuer annuellement et de l'organisation actuelle des laboratoires;
- Suivant une progression de la maladie sous une thérapie ciblée, il n'est pas présumé que le Focus Panel^{MC}, en raison de son coût important, soit privilégié pour détecter les quelques altérations moléculaires connues de résistance;
- Il est présumé que la sensibilité et la spécificité des stratégies sont de 100 %, alors qu'en pratique, elles seraient inférieures. L'analyse suppose toutefois qu'elles ne seraient pas différentielles entre les différentes stratégies considérées.

Les analyses de sensibilité effectuées tiennent globalement compte des conséquences économiques de ces incertitudes.

Tableau 7 Impact budgétaire de l'introduction au Répertoire des cibles EGFR-ALK-ROS1 (stratégie 1) du Focus Panel^{MC} associées au CPNPC

		AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>					
Nombre d'analyses		4 236	4 236	4 236	12 708
Coûts	EGFR-ALK-ROS1	1 819 428 \$	1 819 428 \$	1 819 428 \$	5 458 284 \$
Nouveau scénario : ajout du Focus Panel^{MC}					
Nombre d'analyses (<i>statu quo</i>)		2 118	1 271	424	3 812
Nombre d'analyses (SNG)		2 118	2 965	3 813	8 896
Coûts	EGFR-ALK-ROS1	2 195 250 \$	2 345 578 \$	2 495 907 \$	7 036 735 \$
Impact net*					
EGFR-ALK-ROS1		375 822 \$	526 150 \$	676 479 \$	1 578 451 \$
Analyses de sensibilité [†]		Sur 3 ans, coûts les plus faibles			1 352 958 \$
		Sur 3 ans, coûts les plus élevés			1 803 944 \$

* L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel les analyses sont ajoutées au Répertoire et du scénario *statu quo* (sans l'ajout des analyses).

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du nombre d'analyses par SNG.

La stratégie ciblant seulement les altérations EGFR-ALK-ROS1 dont les traitements sont inscrits sur les listes des médicaments engendrerait une augmentation de coût d'environ 1,6 M\$. Selon les analyses de sensibilité, cette augmentation des coûts pourrait varier de 1,4 M\$ à 1,8 M\$.

Tableau 8 Impact net de l'introduction au Répertoire d'autres cibles (stratégies 2 à 7) du Focus Panel^{MC} associées au CPNPC

Stratégie	Cibles moléculaires	TOTAL
2	EGFR-ALK-ROS1-NTRK	-476 627 \$
3	EGFR-ALK-ROS1-NTRK-BRAF	-1 410 753 \$
4	EGFR-ALK-ROS1-NTRK-BRAF-KRAS	-2 643 800 \$
5	EGFR-ALK-ROS1-NTRK-BRAF-KRAS-MET	-3 876 846 \$
6	EGFR-ALK-ROS1-NTRK-BRAF-KRAS-MET-RET	-5 931 924 \$
7	EGFR-ALK-ROS1-NTRK-BRAF-KRAS-MET-RET-HER2	-7 987 001 \$

Par ailleurs, l'ajout éventuel de nouvelles cibles pertinentes (p. ex., stratégies 2 à 7) pourrait permettre des économies de coûts variant de 0,5 M\$ (stratégie 2) à 8,0 M\$ (stratégie 7). Précisons néanmoins que si la cible ROS1 devait plutôt être testée de manière séquentielle, soit suivant l'analyse de EGFR et ALK, le Focus Panel^{MC} ne permettrait de réaliser des économies qu'à partir de l'ajout de la 6^e cible.

Notons enfin que cette analyse d'impact budgétaire ne tient pas compte des conséquences de l'ajout du Focus Panel^{MC} au Répertoire sur le budget de la RAMQ. Une incertitude demeure quant à de potentielles variations au regard des honoraires professionnels des pathologistes liés à l'interprétation des résultats et de leurs charges professionnelles annuelles. De plus, l'ajout éventuel de nouvelles cibles pourrait être

accompagné d'une augmentation des demandes de remboursement par le biais de la mesure du patient d'exception.

8.2.2 Enjeux économiques

Les enjeux économiques du Focus Panel^{MC} par SNG pour le profilage moléculaire des tumeurs solides sont surtout liés à l'incertitude importante entourant son efficacité et de son impact budgétaire dans le contexte québécois.

Premièrement, l'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité du Focus Panel^{MC} pour les tumeurs solides. En effet, dans le cadre du mandat actuel, aucune évaluation économique en contexte québécois n'a été effectuée. De plus, les résultats issus de la littérature dans les autres juridictions sont, soit non disponibles pour certains cancers, soit incertains ou non transposables au contexte québécois pour d'autres, tel qu'il a été explicité pour le CPNPC.

Deuxièmement, pour ce qui est de l'impact budgétaire, les résultats d'analyses réalisées par l'INESSS démontrent que si le profilage se limite aux cibles associées à un traitement actuellement inscrit, le Focus Panel^{MC} engendrerait une augmentation des coûts. Cependant, le Focus Panel^{MC} pourrait permettre de réaliser des économies à partir de l'ajout d'une 4^e cible. Toutefois, en réalisant plutôt l'analyse de *ROS1* en séquentiel, des économies ne pourraient être réalisées qu'à partir de l'ajout d'une 6^e cible. Notons que ces économies pourraient dépendre grandement du coût d'implantation de la technologie (achat de technologie) et du débit de séquençage de chacun des appareils (acquisition de nouvelles technologies si la capacité d'analyse d'un appareil devait être atteinte). De plus, l'ampleur de ces économies est influencée par les modalités retenues comme interventions comparatrices (détermination en parallèle ou séquentielle du statut des biomarqueurs au moyen des méthodes conventionnelles).

Par ailleurs, même si les analyses de sensibilité tiennent compte des différentes zones d'incertitudes repérées, il est difficile d'évaluer avec certitude l'augmentation anticipée de la volumétrie sur l'horizon temporel projeté de trois ans. À cet effet, des actions pour examiner ou mitiger cette incertitude pourraient être mises en œuvre.

Présumant que l'offre de services sera répartie en plusieurs centres, que l'usage du Focus Panel^{MC} sera initialement réservé au profilage moléculaire du cancer du poumon et que l'analyse sera effectuée dans un délai de 10 jours, il est anticipé que la rentabilité des rondes d'analyse (*batches*) pourrait être sous-optimale si celles-ci sont effectuées avant que le nombre maximal d'échantillons par ronde soit atteint, augmentant ainsi le coût par échantillon.

Rappelons enfin que l'incidence sur le budget de la RAMQ est incertain, mais mériterait une attention particulière.

CONCLUSION

Les constats et conclusions du présent rapport sont fondés sur une revue rapide des littératures scientifique et grise de même que sur les données contextuelles et les savoirs expérientiels. Le présent état des connaissances vise à outiller le MSSS dans ses décisions visant à rendre disponible une analyse qui permet d'effectuer le profilage moléculaire de 52 biomarqueurs somatiques associés aux tumeurs solides. Dans le cadre du présent exercice, plusieurs préoccupations importantes ont été soulevées et encouragent la prudence dans le déploiement d'une telle analyse pour toutes les tumeurs solides.

L'utilisation du Focus Panel^{MC} pour le CPNPC avancé ou métastatique a le potentiel d'améliorer le flux de travail du laboratoire de pathologie moléculaire. Toutefois, une incertitude persiste concernant le besoin d'ajouter des ressources pour effectuer la validation analytique des tests et la gestion des données bioinformatiques, d'autant plus si les panels utilisés sont plus larges (plus de données à analyser).

Comparativement aux approches conventionnelles gène par gène, le SNG offre l'avantage notable de tester plusieurs marqueurs simultanément à partir d'une quantité plus faible de matériel biologique, ce qui permet d'identifier une cible thérapeutique reconnue ou faisant l'objet d'une étude clinique plus rapidement. Par conséquent, des répercussions positives sur la qualité des soins offerts aux personnes aux prises avec un CPNPC avancé ou métastatique sont anticipées.

La pertinence de procéder au profilage moléculaire au moyen du Focus Panel^{MC} en remplacement des techniques conventionnelles utilisées actuellement pour les autres types tumoraux devrait faire l'objet d'une évaluation plus approfondie des enjeux cliniques et économiques. De même, et selon l'expérience de juridictions ayant implanté de telles analyses, les critères d'accès, les algorithmes diagnostiques et cliniques ainsi que les cibles à rapporter devraient être établis de manière consensuelle entre toutes les parties prenantes impliquées et en fonction des meilleures preuves scientifiques. La disponibilité d'une analyse biomédicale ne devrait pas, en elle-même, être un moteur pour la recommandation de traitements dont la valeur thérapeutique n'a pas été démontrée. La cible d'un traitement devrait être recherchée si elle a le potentiel de modifier la trajectoire de soin de la personne atteinte.

Enfin, en raison des difficultés de généralisation des résultats au contexte québécois, les études économiques répertoriées par la revue rapide de la documentation scientifique informent peu des conséquences économiques ou de l'efficacité du Focus Panel^{MC}. L'analyse d'impact budgétaire propre au CPNPC révèle toutefois, malgré plusieurs sources d'incertitudes, que l'utilisation du Focus Panel^{MC} engendrerait des coûts additionnels, mais que des économies pourraient être anticipées advenant la nécessité de détecter de nouveaux biomarqueurs actionnables comportant une pertinence clinique.

RÉFÉRENCES

- Bartley AN, Hamilton SR, Alsabeh R, Ambinder EP, Berman M, Collins E, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(2):166-70.
- 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.
- Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Sydney, Australie : Cancer Council Australia; 2017. Disponible à : https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer.
- Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(1):20-33.
- Chiose S, Asa SL, Berman MA, Carty SE, Currence L, Hodak S, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with thyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(4):559-63.
- Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
- German Guideline Program in Oncology (GGPO). Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer. Version 2.1. Berlin, Allemagne : GGPO; 2019. Disponible à : https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-007OLe_S3_Colorectal_Cancer_2019-01.pdf.
- Illumina. AmpliSeq™ for Illumina Focus Panel. Targeted DNA or RNA panel investigating 52 genes with known relevance to solid tumors. San Diego, CA : Illumina, Inc.; 2018. Disponible à : <https://science-docs.illumina.com/documents/LibraryPrep/ampliseq-focus-panel-data-sheet-770-2017-027/ampliseq-focus-panel-data-sheet-770-2017-027.pdf>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Validation analytique de tests cliniques effectués par séquençage de nouvelle génération (SNG) en génétique humaine – Recommandations de bonnes pratiques. Rapport rédigé par Catherine Gravel. Québec, Qc : INESSS; 2021a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Validation_SNG_GN.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tafinlar^{MC} et Mekinist^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Avis transmis au ministre en avril 2021. Québec, Qc : INESSS; 2021b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2021/Tafinlar_Mekinist_2021_04.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Vitrakvi^{MC} – Tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène NTRK. Avis transmis au ministre en mai 2021. Québec, Qc : INESSS; 2021c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2021/Vitrakvi_2021_05.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Braftovi^{MC} – Cancer colorectal métastatique. Avis transmis au ministre en mai 2021. Québec, Qc : INESSS; 2021d. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2021/Braftovi_2021_05.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Analyse combinée des gènes KRAS-NRAS-BRAF par séquençage de nouvelle génération pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mars_2018/INESSS_Avis_Analyse-combinee-genes-KRAS-NRAS-BRAF.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (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 : INESSS; 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Sequençage_genetique.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ). Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi – Cancer du poumon [site Web]. Rédigé par Gino Boily, Camille Lehuédé, Valérie Hindié et Jim Boulanger. Québec, Qc : INESSS et GÉOQ; 2022. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/cancer-du-poumon-algorithmes-dinvestigation-de-traitement-et-de-suivi-1.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ). Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi – Cancer du rectum (mise à jour). Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet, Mélanie Morneau et Hugo Garneau. Québec, Qc : INESSS et GÉOQ; 2016a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Algorithme_traitement_cancer_rectum.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ). Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi – Cancer du côlon (mise à jour). Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet, Mélanie Morneau et Hugo Garneau. Québec, Qc : INESSS et GÉOQ; 2016b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Algorithme_traitement_cancer_colon.pdf.

- Jennings L, Van Deerlin VM, Gulley ML. Recommended principles and practices for validating clinical molecular pathology tests. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(5):743-55.
- Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, et al. Guidelines for validation of next-generation sequencing-based oncology panels: A joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(3):341-65.
- 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.
- Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): A multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1324-34.
- Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4-23.
- Li Y, Bare LA, Bender RA, Sninsky JJ, Wilson LS, Devlin JJ, Waldman FM. Cost effectiveness of sequencing 34 cancer-associated genes as an aid for treatment selection in patients with metastatic melanoma. *Mol Diagn Ther* 2015;19(3):169-77.
- 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.
- Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29(9):1895-902.
- Michielin O, van Akkooi AC, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1884-901.
- 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.

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer. Version 3.2022. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2022a. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Bladder cancer. Version 1.2022. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2022b. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Colon cancer. Version 1.2022. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2022c. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma: Cutaneous. Version 2.2022. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2022d. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thyroid carcinoma. Version 3.2021. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2021a. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Version 1.2021. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2021b. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- Pennell NA, Mutebi A, Zhou ZY, Ricculli ML, Tang W, Wang H, et al. Economic impact of next-generation sequencing versus single-gene testing to detect genomic alterations in metastatic non-small-cell lung cancer using a decision analytic model. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1-9.
- Schluckebier L, Caetano R, Garay OU, Montenegro GT, Custodio M, Aran V, Gil Ferreira C. Cost-effectiveness analysis comparing companion diagnostic tests for EGFR, ALK, and ROS1 versus next-generation sequencing (NGS) in advanced adenocarcinoma lung cancer patients. *BMC Cancer* 2020;20(1):875.
- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(5):625-57.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto, ON : SCC; 2021. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf>.
- Steuten L, Goulart B, Meropol NJ, Pritchard D, Ramsey SD. Cost effectiveness of multigene panel sequencing for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *JCO Clin Cancer Inform* 2019;3:1-10.
- Tan AC, Lai GG, Tan GS, Poon SY, Doble B, Lim TH, et al. Utility of incorporating next-generation sequencing (NGS) in an Asian non-small cell lung cancer (NSCLC) population: Incremental yield of actionable alterations and cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer* 2020;139:207-15.

- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.
- Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, et al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: A CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2019;30(2):171-210.
- Yip S, Christofides A, Banerji S, Downes MR, Izevbaye I, Lo B, et al. A Canadian guideline on the use of next-generation sequencing in oncology. *Curr Oncol* 2019;26(2):e241-54.
- Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: A JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2018;29(1):44-70.
- Yu TM, Morrison C, Gold EJ, Tradonsky A, Arnold RJ. Budget impact of next-generation sequencing for molecular assessment of advanced non-small cell lung cancer. *Value Health* 2018;21(11):1278-85.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

