

AVIS

Détection de la mutation T790M de l'exon 20 du gène *EGFR* dans le cancer du poumon résistant aux inhibiteurs de l'*EGFR* sur ADN tumoral circulant (biopsie liquide)

Avis d'évaluation de pertinence clinique

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

Détection de la mutation T790M de
l'exon 20 du gène *EGFR* dans le cancer
du poumon résistant aux inhibiteurs de
l'*EGFR* sur ADN tumoral circulant
(biopsie liquide)

Avis d'évaluation de pertinence clinique

Rédaction

Emmanuelle Tchekanda
Thomas Mortier

Collaboration interne

Julie Nieminen

Coordination scientifique

Éric Potvin
Cédric Jehanno

Direction

Sylvie Bouchard

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs et auteurs principaux

Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.
Thomas Mortier, Pharm. D., M. SC.

Collaboratrice interne

Julie Nieminen, Ph. D.

Coordonnateurs scientifiques

Éric Potvin, Ph. D.
Cédric Jehanno, B. Sc., M.B.A.

Directrice

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

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-550-91584-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Détection de la mutation T790M de l'exon 20 du gène *EGFR* dans le cancer du poumon résistant aux inhibiteurs de l'*EGFR* sur ADN tumoral circulant (biopsie liquide). Avis d'évaluation de pertinence clinique rédigé par Emmanuelle Tchekanda et Thomas Mortier. Québec, Qc : INESSS; 2022. 61 p.

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

Lecteurs externes et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes employés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation de même que l'exactitude du contenu en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de la validation du présent avis, les experts consultés sont :

D^r Benoît Samson, hématologue à l'Hôpital Charles LeMoine

D^r Normand Blais, hématologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Pierre-Olivier Fiset, anatomopathologiste au Centre universitaire de santé McGill - site Glen

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Déclaration d'intérêts

Le D^r François Rousseau n'a pas participé aux délibérations et s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
1 CONTEXTE CLINIQUE DE L'ÉVALUATION.....	1
1.1 Contexte clinique.....	1
1.2 Objectifs de l'analyse proposée.....	2
1.3 Situation actuelle.....	2
1.3.1 Disponibilité des analyses.....	2
1.3.2 Analyse des extractions de bases de données de la RAMQ.....	2
2 PRÉCISIONS RELATIVES À L'ANALYSE.....	4
2.1 Description de la méthode.....	4
2.2 Modalités d'administration du test selon le demandeur.....	4
2.3 Société ou concepteur.....	5
2.4 Homologation.....	5
2.5 Valeur pondérée.....	5
2.6 Nombre d'analyses prévues et de patients visés.....	5
2.7 Assurance qualité.....	5
3 DONNÉES PUBLIÉES.....	6
3.1 Performance diagnostique.....	7
3.1.1 Capacité de détection de la mutation <i>EGFR</i> -T790M à partir des échantillons de biopsie liquide.....	7
3.1.2 Codétection des mutations <i>EGFR</i> -L858R ou des délétions de l'exon 19 lorsque la mutation <i>EGFR</i> -T790M est ciblée.....	11
3.2 Utilité clinique.....	12
3.2.1 Utilisation de la biopsie liquide comme méthode de triage avant la réalisation d'une biopsie tissulaire.....	12
3.2.2 Survie sans progression de la maladie.....	13
3.2.3 Temps nécessaire pour obtenir les résultats.....	13
3.2.4 Nombre de biopsies tissulaires évitées et effets indésirables.....	13
3.2.5 Utilisation de la biopsie liquide pour le suivi thérapeutique.....	14
4 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE.....	15
5 PERSPECTIVE DU PATIENT.....	18
6 ÉVALUATION ÉCONOMIQUE.....	19
6.1 Analyse pharmacoéconomique.....	19
6.2 Analyse d'impact budgétaire.....	20
7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET ANALYTIQUES.....	24
7.1 Enjeux repérés dans la littérature.....	24
8 PERSPECTIVE DES CLINICIENS.....	25
8.1 Utilité clinique de la biopsie liquide.....	25

8.2	Utilisation de la biopsie liquide pour le suivi thérapeutique	25
8.3	Déploiement de la biopsie liquide dans le réseau	25
9	CONSTATS	26
10	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION	28
	RECOMMANDATION DE L'INESSS	29
	ANNEXE A	30
	Méthodologie	30
	ANNEXE B	32
	Tableaux d'extraction	32
	ANNEXE C	46
	Algorithmes simplifiés	46
	ANNEXE D	48
	Stratégie de repérage de l'information scientifique	48
	ANNEXE E	53
	Sélection des études (recherche documentaire effectuée en février et juillet 2021	53
	ANNEXE F	54
	Recherche documentaire (littérature grise) effectuée en février et juillet 2021	54
	ANNEXE G	55
	Résultats de la qualité méthodologique des guides de pratique clinique	55
	ANNEXE H	56
	Évaluation de la qualité du rapport de Health Quality Ontario à l'aide de la grille AMSTAR 2	56
	RÉFÉRENCES	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Présentation des différentes caractéristiques des méta-analyses	7
Tableau 2	Comparaison de la performance diagnostique pour la détection de la mutation <i>EGFR</i> -T790M par biopsie liquide ou par biopsie tissulaire	9
Tableau 3	Performance diagnostique de la ddPCR selon la méta-analyse de Zhang <i>et al.</i> , [2018].....	10
Tableau 4	Détection des mutations d' <i>EGFR</i> comprenant <i>EGFR</i> -T790M par ddPCR chez 104 patients atteints de CPNPC.....	11
Tableau 5	Recommandations des sociétés savantes sur l'usage de la biopsie liquide pour détecter la mutation <i>EGFR</i> -T790M.....	16
Tableau 6	Interprétation recommandée pour la détection de la mutation <i>EGFR</i> -T790M à partir d'un échantillon de sang.....	17
Tableau 7	Impacts budgétaires de l'introduction au Répertoire de la biopsie liquide comme méthode de triage pour la détection de la mutation T790M de l'exon 20 d' <i>EGFR</i> dans le cancer du poumon non à petites cellules	22
Tableau B-1	Description des études retenues	32
Tableau B-2	Guides de pratique clinique et lignes directrices	40
Tableau G-1	Résultats issus de la grille AGREE II suivant l'évaluation des guides de pratique clinique par un évaluateur	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Illustration de la situation au Québec selon les bases de données de la RAMQ concernant l'administration des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement du CPNPC.....	3
Figure C-1	Recherche de la mutation <i>EGFR</i> -T790M.....	46
Figure C-2	Recherche de la mutation <i>EGFR</i> -T790M [HQO, 2020]	47
Figure E-1	Diagramme de flux des articles sélectionnés dans le présent avis	53

RÉSUMÉ

	Détection de la mutation T790M de l'exon 20 du gène <i>EGFR</i> dans le cancer du poumon résistant aux inhibiteurs de l'<i>EGFR</i> sur ADN tumoral circulant (biopsie liquide)
Demandeur	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec- Université Laval
Objectif de l'analyse	L'analyse proposée vise à effectuer la détection de la mutation T790M du gène <i>EGFR</i> (<i>EGFR</i> -T790M) responsable de la résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) à partir de l'ADN tumoral circulant d'un patient atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).
Contexte de la demande	Approximativement 60 % des patients atteints d'un CPNPC et traités avec un ITK de 1 ^{re} ou de 2 ^e génération vont développer la mutation de résistance <i>EGFR</i> -T790M et avoir besoin d'un changement thérapeutique. Bien qu'une analyse permettant notamment de détecter cette mutation à partir d'une biopsie tissulaire soit consignée dans le Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (ci-après nommé « Répertoire »), la présente demande vise à détecter la mutation <i>EGFR</i> -T790M à partir d'échantillons de biopsie liquide, une autre méthode de prélèvement qui permet au patient d'éviter la biopsie tissulaire, les risques qui y sont associés et d'obtenir un changement thérapeutique plus rapidement.
Nombre d'analyses prévues	Le demandeur avait initialement prévu que, annuellement, entre 160 et 250 tests seraient nécessaires pour servir la population locale et 2 000 pour l'ensemble du Québec. Or, l'inscription de l'osimertinib en 1 ^{re} intention de traitement des CPNPC avec mutations activatrices de l' <i>EGFR</i> entraîne une réduction importante du nombre de patients dont l'état nécessitera éventuellement une détection de la mutation <i>EGFR</i> -T790M par biopsie liquide selon l'utilisation prévue par le demandeur. Les données de la RAMQ ont révélé que quelques patients continuent de recevoir des ITK de 1 ^{re} et de 2 ^e génération et sont susceptibles de tirer avantage de cette analyse.
Méthodologie	La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que des consultations menées auprès d'experts et d'autres parties prenantes. Un rapport d'évaluation portant sur la pertinence de recourir à la biopsie liquide dans le même contexte que la présente demande a été publié par Health Quality Ontario (HQP) en mars 2020. Ce rapport comporte une évaluation de

	<p>la performance diagnostique, de l'utilité clinique, de la sécurité, de l'efficacité et de l'impact budgétaire de même qu'une analyse des préférences et des valeurs selon la perspective du patient. Le rapport de HQO a été jugé de bonne qualité méthodologique et constitue la principale source de données de la présente évaluation.</p> <p>L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une grille-synthèse pour guider le processus de délibération du Comité scientifique des analyses de biologie médicale (CSABM).</p>
<p>Données publiées</p>	<p>Performance diagnostique</p> <p>Selon le rapport d'évaluation de Health Quality Ontario publié en 2020, la concordance des résultats d'une détection de la mutation <i>EGFR-T790M</i> entre la biopsie liquide et la biopsie tissulaire varierait de 50 % à 96 %. La sensibilité et la spécificité, la valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP) sont respectivement de 68 % [46 % - 88 %], 86 % [62 % - 99 %], 61 % et 89 %. L'utilisation de la <i>droplet digital PCR</i> (ddPCR) augmenterait la fréquence de détection positive de la mutation <i>EGFR-T790M</i> par biopsie liquide.</p> <p>Utilité clinique</p> <p>HQO n'a repéré aucune donnée sur l'utilisation de la biopsie liquide comme méthode de triage (biopsie liquide + biopsie tissulaire) comparativement à la biopsie tissulaire seule. Toutefois, les études consultées soulignent qu'une fraction des porteurs de la mutation <i>EGFR-T790M</i> (17,8 %) sont identifiés grâce à l'utilisation de la biopsie liquide pour trier les patients résistants aux inhibiteurs des ITK de 1^{re} et 2^e génération et pour lesquels la biopsie tissulaire est évitée. En cas de détection de la mutation <i>EGFR-T790M</i>, l'impact sur la prise en charge demeurerait le même quelle que soit la méthode employée car, lorsque la biopsie est positive, le traitement est amorcé. Un gain de survie sans progression de 9,7 mois a été rapporté pour ces deux méthodes.</p>
<p>Perspective des patients</p>	<p>Selon le rapport de HQO, les patients percevraient la biopsie liquide comme une approche plus rapide et plus pratique du fait qu'ils n'auraient pas à attendre plusieurs semaines pour obtenir un rendez-vous pour subir une biopsie tissulaire qui pourrait nécessiter un déplacement vers un centre spécialisé plus éloigné. Ils auraient aussi exprimé de la peur et même de la panique relativement au processus de prélèvement de l'échantillon tissulaire qui nécessite une aiguille de gros calibre.</p>

Positions et orientations d'organismes d'intérêt	<p>Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et plusieurs comités d'experts ont recommandé l'utilisation de la biopsie liquide chez un patient qui est médicalement incapable de supporter l'échantillonnage effractif que requiert la biopsie tissulaire. L'ensemble des sociétés savantes recommandent l'utilisation de la biopsie tissulaire lorsque le résultat de la biopsie liquide est négatif. Toutefois, ils soulignent que la biopsie liquide ne devrait pas remplacer la biopsie tissulaire. En revanche, un résultat positif de la biopsie liquide devrait obtenir la même attention qu'un résultat positif de la biopsie tissulaire.</p>
Évaluation économique	<p>La biopsie liquide comme méthode de triage est moins coûteuse et plus efficace que la biopsie tissulaire pour détecter la mutation <i>EGFR-T790M</i>. Toutefois, lorsqu'on tient compte des avantages cliniques et des coûts liés à l'usage des traitements subséquents, le ratio coût-utilité incrémental est élevé, en raison notamment de l'inefficacité de l'osimertinib.</p> <p>Depuis l'inscription aux listes des médicaments de l'osimertinib comme traitement de 1^{re} intention, la population admissible à une biopsie liquide décroît continuellement. Le nombre actuel de personnes qui recevraient des ITK de 1^{re} et 2^e génération a été estimé à 32 selon les données de la RAMQ et à 40 en incluant les patients couverts par une assurance privée. Ces analyses estiment les économies de laboratoire à 460 \$, mais elles anticipent que 5 patients supplémentaires pourraient recevoir l'osimertinib pour un impact budgétaire net d'environ 537 000 \$ au cours des trois prochaines années.</p>
Position des experts consultés	<p>Les experts consultés sont favorables à l'utilisation de la biopsie liquide dans le contexte décrit par le demandeur. Ils n'ont pas soulevé d'enjeu en particulier en dehors de la pertinence restreinte de cette analyse étant donné l'inscription récente du traitement osimertinib en 1^{re} intention. L'émergence rapide de nombreuses indications de la biopsie liquide serait imminente et constituerait une révolution technologique et oncologique.</p>
Enjeux particuliers	<p>Au Québec, l'analyse est principalement employée en contexte de recherche. Des enjeux éthiques et cliniques liés à la biopsie liquide tels que la présence de faux négatifs en raison d'une sensibilité plus faible et la nécessité d'évaluer la survie globale des patients atteints de CPNPC en appliquant cette technique ont également été rapportés dans la littérature.</p>
Recommandation	<p>Suivant une délibération par les membres du CSABM sur l'ensemble de la preuve, y compris la perspective des experts consultés, l'INESSS recommande d'introduire la détection de la mutation <i>EGFR-T790M</i> sur ADN tumoral circulant au Répertoire.</p>

SUMMARY

	Circulating tumour DNA (liquid biopsy)-based <i>EGFR</i> exon 20 T790M mutation detection in advanced non-small cell lung cancer after previous <i>EGFR</i>-directed therapy
Requester	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec- Université Laval
Purpose of test	The test is designed to detect the <i>EGFR</i> gene T790M mutation (<i>EGFR</i> -T790M), which is responsible for resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs), in circulating tumour DNA in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.
Background to the request	Approximately 60% of NSCLC patients treated with a 1 st - or 2 nd -generation TKI will develop the <i>EGFR</i> -T790M resistance mutation and require a change in therapy. Although a test used to detect this mutation from a tissue biopsy is listed in the <i>Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale</i> (hereinafter the " <i>Répertoire</i> "), the present request concerns the detection of the <i>EGFR</i> -T790M mutation in samples obtained by liquid biopsy, an alternative specimen collection method that enables the patient to avoid a tissue biopsy and the associated risks, and to obtain a change in therapy more quickly.
Expected number of tests	The requester had originally anticipated that between 160 and 250 tests would be required annually to serve the local population and 2000 for all of Québec. However, the listing of osimertinib as a 1 st -line therapy for NSCLC with <i>EGFR</i> -activating mutations is resulting in a significant reduction in the number of patients who will possibly require <i>EGFR</i> -T790M mutation testing by liquid biopsy, based on the use anticipated by the requester. RAMQ data show that a few patients continue to receive 1 st - or 2 nd -generation TKIs and are likely to benefit from this test.
Methodology	The assessment process included a rapid review of the scientific and grey literature, and consultations with experts and other stakeholders. An assessment report on the relevance of using liquid biopsy in the same context as this request was published by Health Quality Ontario (HQO) in March 2020. The report includes an assessment of its diagnostic performance, clinical utility, safety, cost-effectiveness and budget impact, and an assessment of patient preferences and values. The HQO report was deemed to be of good methodological quality and is the main source of data for the present assessment.

	All the scientific, contextual and experiential data were interpreted and assessed using a synthesis grid to guide the Comité scientifique des analyses de biologie médicale (CSABM)'s deliberation process.
Published data	<p>Diagnostic performance</p> <p>According to the Health Quality Ontario assessment report published in 2020, the concordance rate for <i>EGFR</i>-T790M mutation detection results between liquid biopsy and tissue biopsy ranges from 50% to 96%. The sensitivity and specificity, negative predictive value (NPV) and positive predictive value (PPV) are 68% [46%-88%], 86% [62%-99%], 61% and 89%, respectively. The use of droplet digital PCR (ddPCR) appears to increase the rate of positive detection of the <i>EGFR</i>-T790M mutation by liquid biopsy.</p> <p>Clinical utility</p> <p>HQO did not find any data on the use of liquid biopsy as a triage test (liquid biopsy + tissue biopsy) versus tissue biopsy alone. However, the studies examined note that a proportion of <i>EGFR</i>-T790M mutation carriers (17.8%) are identified through the use of liquid biopsy to detect 1st- or 2nd-generation TKI-resistant patients, who thus avoid a tissue biopsy. If the <i>EGFR</i>-T790M mutation is detected, the impact on management would remain the same, regardless of the method used, because when the biopsy is positive, treatment is initiated. A 9.7-month gain in progression-free survival was reported for both methods.</p>
Patient perspective	According to the HQO report, patients perceived liquid biopsy as a faster and more convenient approach because they would not have to wait several weeks to get an appointment for a tissue biopsy, which could require a trip to a specialized centre that might be further away. They also expressed fear and even panic about the tissue sample collection procedure, in which a large-gauge needle is used.
Positions and perspectives of organizations of interest	The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and a number of expert panels have recommended the use of liquid biopsy in patients who are medically unable to tolerate the invasive specimen collection involved in a tissue biopsy. All the learned societies recommend the use of tissue biopsy when the liquid biopsy result is negative. However, they stress that liquid biopsy should not replace tissue biopsy. In any event, a positive liquid biopsy result should be given the same attention as a positive tissue biopsy result.
Economic evaluation	Liquid biopsy as a triage test is less expensive and more effective than tissue biopsy in detecting the <i>EGFR</i> -T790M mutation. However, when the clinical benefits and costs of the subsequent treatments are factored

	<p>in, the incremental cost-utility ratio is high, in part because of osimertinib's non-cost-effectiveness.</p> <p>Since the listing of this drug as a 1st-line therapy in the formularies, the liquid biopsy-eligible population has been steadily decreasing. The current number of people receiving 1st- or 2nd-generation TKIs was estimated to be 32, based on RAMQ data, and 40 if patients with private insurance are included. These analyses estimate the laboratory savings at \$460, but they anticipate that 5 additional patients could receive osimertinib, for a net budget impact of approximately \$537,000 over the next 3 years.</p>
Position of the experts consulted	<p>The experts consulted support the use of liquid biopsy in the context defined by the requester. They did not raise any specific issues, apart from the limited relevance of this test, given the recent listing of osimertinib as a 1st-line therapy. The rapid emergence of a large number of indications for liquid biopsy appears to be imminent and would constitute a technological and oncologic revolution.</p>
Specific issues	<p>In Québec, liquid biopsy is used primarily in research settings. Ethical and clinical issues associated with this test, such as false negatives due to lower sensitivity and the need to assess overall survival in NSCLC patients in whom this technique is used, have also been reported in the literature.</p>
Recommendation	<p>Based on the deliberation, by the CSABM's members, of all the evidence, including the perspective of the experts consulted, INESSS recommends that circulating tumour DNA-based <i>EGFR</i>-T790M mutation detection be included in the <i>Répertoire</i>.</p>

1 CONTEXTE CLINIQUE DE L'ÉVALUATION

1.1 Contexte clinique

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente 88 % des cancers du poumon dont l'histologie est précisée. L'adénocarcinome est le type de cancer du poumon le plus fréquent, représentant 48 % des cas précisés, suivi par le carcinome squameux (20 %) [SCC, 2020]. Au Canada, environ la moitié des patients atteints d'un CPNPC sont reçoivent leur diagnostic au stade métastatique (stade IV [métastatique] : 49 %, stade III : 20 %, stade II : 8 %, stade I : 21 %). Les taux de survie nette à cinq ans pour le cancer du poumon sont respectivement de 22 % et de 15 % chez les femmes et chez les hommes [SCC, 2020]. La survie nette à trois ans pour les patients atteints de ce cancer est de 71 % chez les personnes qui ont reçu leur diagnostic au stade I et de 5 % chez ceux qui l'ont reçu au stade IV [SCC, 2020].

Le rapport de Health Quality Ontario (HQP) a mentionné une prévalence des mutations d'*EGFR* dans les adénocarcinomes variant de 10 % chez les patients caucasiens à 50 % chez les patients asiatiques avec une fréquence mutationnelle plus marquée chez les non-fumeurs [HQP, 2020]. De 15 % à 20 % de ces cas de cancer du poumon non à petites cellules seraient porteurs de mutations activatrices du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*), dont les principales sont des délétions dans l'exon 19 et une substitution dans l'exon 21 L858R (*EGFR*-L858R), qui constituent de 85 % à 90 % de l'ensemble des mutations activatrices [HQP, 2020]. Elles entraînent l'activation constitutive de la fonction tyrosine kinase de l'*EGFR*. Cette activation déclenche une cascade de signalisation intracellulaire qui favorise la prolifération et la survie des cellules tumorales ainsi que l'angiogenèse [Prabhakar, 2015]. Différents inhibiteurs de l'*EGFR* ont été développés : l'erlotinib et le géfitinib [(inhibiteur de tyrosine kinase : ITK) de 1^{re} génération], l'afatinib et le dacomitinib (ITK de 2^e génération) et enfin l'osimertinib (ITK de 3^e génération). L'osimertinib inhibe de manière irréversible l'*EGFR*, tant dans les cas de cancer du poumon non à petites cellules qui sont porteurs de mutations activatrices que chez ceux porteurs de la mutation T790M de l'exon 20, nommée ci-après « *EGFR*-T790M », qui confère une résistance acquise aux inhibiteurs de première et de deuxième génération chez environ 60 % des patients [Takeda et Nakagawa, 2019]. En mars 2019, [l'INESSS](#) a recommandé l'inscription de l'osimertinib (Tagrisso^{MC}) sur les listes des médicaments pour le traitement en première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec une mutation somatique de l'*EGFR*, lequel a été inscrit aux listes de médicaments en décembre 2019.

1.2 Objectifs de l'analyse proposée

L'analyse proposée vise à effectuer la détection de la mutation *EGFR*-T790M à partir de l'ADN tumoral circulant d'un patient atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules résistant aux inhibiteurs de l'*EGFR*.

Selon la perspective du demandeur, la détection de la mutation *EGFR*-T790M à travers la biopsie liquide serait une méthode de remplacement valable pour éviter au patient une biopsie tissulaire et les complications potentielles associées [Goldman *et al.*, 2018].

L'analyse proposée permettrait également de diminuer les coûts et le temps de réponse par rapport à la planification et la réalisation d'une procédure effractive suivie d'une analyse moléculaire sur tissu paraffiné.

1.3 Situation actuelle

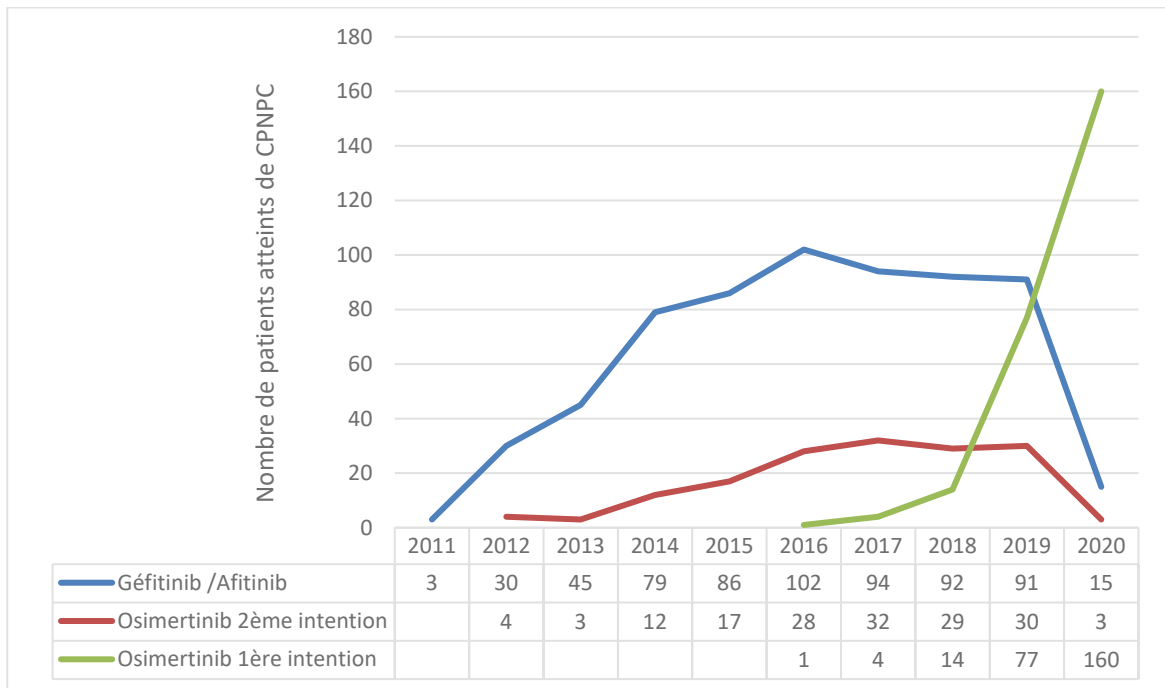
1.3.1 Disponibilité des analyses

La biopsie tissulaire est la méthode de référence « Gold Standard » pour l'analyse de la composition d'une tumeur, pour procéder au diagnostic d'un cancer et pour potentiellement orienter le traitement [Mannelli, 2019]. Il existe actuellement au Répertoire québécois et systèmes de mesure des procédures de biologie médicale (ci-après nommé Répertoire), l'analyse 65006 qui consiste en un panel de mutations somatiques des exons 18 à 21 du gène *EGFR* pour le cancer du poumon.

1.3.2 Analyse des extractions de bases de données de la RAMQ

Puisque l'utilisation de l'osimertinib est connue, depuis 2019, comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, une consultation des données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) a été effectuée; elle porte sur une période de dix années, soit de 2011 à 2020. Les données graphiquement présentées ci-dessous dans la [figure 1](#) ont révélé que 15 personnes avaient reçu géfitinib ou afatinib en première intention, desquelles 3 patients étaient déjà passés à l'osimertinib. Il est cependant évident que le nombre de patients qui reçoivent l'osimertinib en première intention de traitement du cancer du poumon non à petites cellules a bondi ces dernières années comparativement à celui des patients à qui on a administré géfitinib ou afatinib ([figure 1](#)).

Figure 1 Illustration de la situation au Québec selon les bases de données de la RAMQ concernant l'administration des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement du CPNPC



Note : Afin de repérer uniquement les patients susceptibles d'avoir reçu un diagnostic de cancer du poumon, les codes diagnostiques recherchés étaient compris parmi les tumeurs malignes de la trachée, des bronches et du poumon (code 162) ou du carcinome *in situ* de l'appareil respiratoire (code 231).

2 PRÉCISIONS RELATIVES À L'ANALYSE

2.1 Description de la méthode

Contrairement à la biopsie tissulaire qui, dans le cas du cancer du poumon, exige le prélèvement d'un échantillon de tissu tumoral à l'aide d'une aiguille sous endoscopie, la biopsie liquide repose sur la détection de l'ADN tumoral circulant dans le plasma sanguin extrait d'un échantillon de sang périphérique.

Le demandeur propose de combiner l'utilisation de la biopsie liquide à la détection de la mutation *EGFR*-T790M par une réaction en chaîne par polymérase digitale en gouttelettes ou ddPCR (*digital droplet PCR*). Cette méthode est utilisée pour identifier et quantifier la mutation d'intérêt avec une très grande sensibilité. L'échantillon est fractionné en plusieurs milliers de gouttelettes qui constituent des milieux de réaction - PCR individuelles. Après la PCR, chaque gouttelette est analysée afin de déterminer la fraction de gouttelettes positives dans l'échantillon d'origine. La fréquence mutationnelle (%) est obtenue en calculant le ratio des signaux de type muté par rapport aux signaux de type non muté [Perez-Toralla *et al.*, 2015].

2.2 Modalités d'administration du test selon le demandeur

À la demande du médecin traitant, un échantillon sanguin sera prélevé à l'établissement où le patient reçoit ses traitements oncologiques pour être ensuite acheminé au laboratoire d'anatomopathologie et de cytologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (IUCPQ – UL), accompagné de la requête appropriée. L'ADN tumoral circulant y sera extrait du plasma et la réaction de ddPCR y sera effectuée. Après révision des résultats, un compte rendu sera envoyé au médecin demandeur. Un algorithme simplifié concernant la recherche de la mutation *EGFR*-T790M chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé ou métastatique, qui a progressé malgré la thérapie ciblée avec inhibiteurs de la tyrosine kinase, est présenté en annexe C-1.

Le temps de réponse prévu par le demandeur pour obtenir les résultats de l'analyse est de 3 à 4 jours ouvrables. En outre, le temps écoulé à partir de la requête d'une analyse *EGFR* jusqu'à la production d'un rapport au médecin requérant ne devrait pas excéder 21 jours, selon une recommandation d'un comité d'experts multidisciplinaire de Colombie-Britannique [Cheema *et al.*, 2020]. D'après l'étude prospective de Sacher et ses collaborateurs, mentionnée dans le rapport de Health Quality Ontario, la valeur médiane du temps requis pour effectuer une biopsie liquide et présenter un rapport de l'analyse serait de 2 jours ouvrables [1 jour – 7 jours] chez les patients qui ont développé une résistance aux inhibiteurs de l'*EGFR* [Sacher *et al.*, 2016]. À l'opposé, la valeur médiane du temps requis pour effectuer une biopsie tissulaire serait de 27 jours ouvrables [1 jour – 146 jours], y compris le temps éventuellement requis en cas de répétition d'une biopsie tissulaire non concluante (niveau de preuve faible selon HQO) [HQO, 2020].

2.3 Société ou concepteur

L'analyse proposée est une « analyse maison » présentement employée dans un contexte de recherche au sein du laboratoire d'anatomopathologie et de cytologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval.

2.4 Homologation

L'analyse proposée par le demandeur n'a pas fait l'objet d'une homologation auprès de Santé Canada ou de la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Toutefois, le 24 janvier 2017, Santé Canada a homologué une trousse commerciale qui utilise la PCR en temps réel (COBAS^{MC} EGFR MUTATION TEST V2) de la compagnie Roche Diagnostics GMBH. Cette trousse peut détecter des mutations des exons 18-21 de l'*EGFR* à partir d'échantillons tissulaires, mais aussi à partir du plasma sanguin pour la biopsie liquide.

2.5 Valeur pondérée

La valeur pondérée de l'analyse proposée est de 69,46.

2.6 Nombre d'analyses prévues et de patients visés

À l'origine, le demandeur avait prévu qu'entre 160 et 250 tests seraient nécessaires pour servir la population locale, et entre 2 000 et 2 500 pour l'ensemble du Québec. Or, compte tenu des données présentées dans la section 1.3.2, l'inscription de l'osimertinib en première intention de traitement pour les cas de cancer du poumon non à petites cellules avec mutations activatrices de l'*EGFR* a entraîné une réduction importante du nombre de patients qui bénéficieront éventuellement d'une détection de la mutation *EGFR-T790M* par biopsie liquide. Ces chiffres ont donc été revus à la baisse (voir l'évaluation économique à la section 10).

2.7 Assurance qualité

Un contrôle de la qualité interne a été envisagé en incluant deux témoins positifs contenant la mutation *EGFR-T790M*, dont l'un de fréquence mutationnelle basse et l'autre élevée. Il comporte également un témoin négatif pour la mutation *EGFR-T790M* et deux réactions sans ADN.

Le laboratoire demandeur envisage un contrôle de la qualité externe en échangeant les échantillons avec d'autres centres testeurs. De même, il entrevoit une participation au contrôle externe de la qualité avec l'European Molecular Genetics Quality Network (EMQN / GenQA, Royaume-Uni). Selon le catalogue annuel de 2021, le College of American Pathologists (CAP) dispose d'un programme d'analyse (code CFDNA) pour les laboratoires qui souhaitent détecter, entre autres cibles moléculaires, la mutation *EGFR-T790M* à partir de l'ADN tumoral acellulaire prélevé dans le plasma [CAP, 2021].

3 DONNÉES PUBLIÉES

L'appréciation de la performance clinique du test repose sur des paramètres tels que la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives tant positive que négative et l'exactitude par rapport à la biopsie tissulaire considérée comme l'intervention de référence.

L'appréciation de ces paramètres doit tenir compte des caractéristiques intrinsèques du test telles que l'approche analytique et les conditions cliniques de son utilisation ainsi que de la prévalence de la mutation recherchée (*EGFR-T790M*) auprès de la population cible (patients atteints de CPNPC avancé et résistant aux *ITK-EGFR* de 1^{re} et 2^e génération).

Une recherche de la documentation scientifique portant sur la validité clinique du recours à la biopsie liquide pour la détection moléculaire de la mutation *EGFR-T790M* chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules a permis de repérer un rapport d'évaluation des technologies en santé (ETS) publié par Health Quality Ontario en mars 2020 [HQO, 2020]. Le rapport d'ETS de cette organisation comporte une évaluation de la performance diagnostique, de l'utilité clinique, de la sécurité, de l'efficacité et de l'impact budgétaire d'un remboursement public de la biopsie liquide de même qu'une analyse des préférences et des valeurs selon la perspective du patient. La qualité méthodologique de ce rapport ayant été jugée bonne (annexe H), il constitue donc la principale source de données retenue pour répondre aux quatre questions d'évaluation qui ont été formulées (voir la section sur la méthodologie à l'annexe A-1). Lorsque citées, les données issues du rapport d'évaluation des technologies en santé de Health Quality Ontario, et relatives à l'utilisation de la biopsie liquide, ont intégralement été rapportées telles que décrites.

En plus du rapport d'évaluation des technologies en santé de Health Quality Ontario dont l'ordre de présentation des données a été conservé dans cet avis, sept études publiées ultérieurement à ce rapport ont également été retenues pour étayer la performance diagnostique et l'utilité clinique, dont :

- six études primaires [de Kock *et al.*, 2021; Spence *et al.*, 2021; Chan *et al.*, 2020; Pender *et al.*, 2020; Castellanos-Rizaldos *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2018];
- une revue systématique avec méta-analyse [Zhang *et al.*, 2018].

Un tableau d'extraction des données issues des différentes études retenues dans cet avis est présenté à l'[annexe B](#).

En ce qui concerne la perspective du patient et l'évaluation économique de l'utilisation de la biopsie liquide pour détecter la mutation *EGFR-T790M* chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, aucune publication complémentaire n'a été retenue.

3.1 Performance diagnostique

3.1.1 Capacité de détection de la mutation *EGFR-T790M* à partir des échantillons de biopsie liquide

Dans le rapport d'évaluation de Health Quality Ontario [HQO, 2020], un total de 19 études ont été retenues dans le but d'apprécier la capacité de détection de la mutation *EGFR-T790M* à partir d'échantillons de biopsie liquide.

Seules les études qui ont rapporté une limite de détection ont été incluses dans la méta-analyse. La taille des échantillons variait entre 10 et 543 patients. Les résultats de biopsie liquide et de biopsie tissulaire des patients inclus dans ce rapport étaient appariés pour ceux dont le diagnostic d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé avec progression subséquente à l'administration d'un inhibiteur de tyrosine kinase avait été confirmé par analyse histologique. Les caractéristiques des études sélectionnées dans le rapport de Health Quality Ontario telles que l'ethnicité des patients et le stade de la maladie, ainsi que celles des études retenues par Zhang [2018] sont présentées dans le [tableau 1](#) ci-dessous. Les données résultant de la méta-analyse de Zhang [2018] ont également été rapportées pour étayer la performance diagnostique de la méthode *droplet digital PCR*.

Tableau 1 Présentation des différentes caractéristiques des méta-analyses

CRITÈRES DES ÉTUDES RETENUES	[HQO, 2020]	[ZHANG ET AL., 2018]
Nombre et provenance des études	19 études Australie, Autriche, Canada, Chine, Corée du Sud, États-Unis, France, Japon, Royaume-Uni	11 études Chine, États-Unis, Japon, Royaume-Uni
Taille et types d'échantillons	Échantillons de sang et de tissu appariés (10 à 543 patients)	Échantillons de plasma provenant de 872 patients au total (18 à 260)
Appartenance ethnique des patients (%)	Non rapportée (14 études) Asiatiques (16-64); Blancs (30-75); Noirs (1-3); Îles du Pacifique (<1)	Asiatiques (75); Blancs (25)
Âge (ans)	Non rapporté (3 études) 53 - 68	36 - 90
Sexe (M/F)	Non rapporté (3 études) M (11 % - 51 %); F (48 % - 88 %)	M (11 % - 62 %); F (38 % - 89 %)
Stade de la maladie	Non rapporté (5 études) Stade avancé (6 études) Stades II (2 %) et IIIA (5 %) (1 étude) Stades IIIB (3 % - 10 %); IV (85 % - 100 %) et récurrence postopératoire (6 % - 21 %)	Stades IIIB, IV, récidivant ou inopérable (91%)
Diagnostic : résultats de l'examen histologique	Non rapporté (10 études) Adénocarcinome 78 % - 100 %	CPNPC sans précision : 88 %; adénocarcinome (12%)
Méthode de détection	dPCR (12 études); RT-PCR (6 études); NGS (3 études)	ddPCR, ARMS, Cobas, PCR, NGS, PNA-LNA PCR

CRITÈRES DES ÉTUDES RETENUES	[HQO, 2020]	[ZHANG ET AL., 2018]
Mutation sensibilisante du gène <i>EGFR</i>	Non rapportée (6 études) Délétion dans l'exon 19 (39 % - 73 %); L858R (20 % - 56 %); autres (1 % - 8 %)	Non disponible
Traitement de 1 ^{re} ligne avant la progression	Non rapporté (8 études) Erlotinib (6 % - 58 %); Géfitinib (15 % - 94 %); Afatinib (3 % - 42 %); Dacomitinib (0,5 % - 2 %)	La majorité des patients inclus à la suite du développement d'une résistance aux ITK.

Sigles : ARMS : *amplification refractory mutation system*, CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules, dPCR : *digital polymerase chain reaction*, F : féminin; LNA : *locked nucleic acids*, M : masculin, NGS : *next-generation sequencing*, PNA : *peptide nucleic acids*; RT-PCR : *real-time polymerase chain reaction*.

Sensibilité et spécificité

La sensibilité est la capacité du test à repérer correctement les patients porteurs de la mutation de résistance *EGFR-T790M*, tandis que sa spécificité permettra de détecter avec justesse les patients non porteurs de cette mutation. Parmi les 19 études incluses dans le rapport de HQO, les valeurs de sensibilité et de spécificité estimées pour la détection de la mutation *EGFR-T790M* par biopsie liquide chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules allaient de 40 % à 93 % et de 18 % à 100 %, respectivement [HQO, 2020].

La performance diagnostique globale de la biopsie liquide a été estimée en employant une courbe *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristics* (HSROC)¹ à effets aléatoires et en considérant la biopsie tissulaire comme, d'une part, une analyse de référence imparfaite et, d'autre part, une analyse de référence parfaite. Dans les deux cas, la performance diagnostique de la biopsie liquide demeurerait semblable. La méta-analyse des auteurs a révélé que la spécificité variait de 79 % à 86 % et la sensibilité de 67 % à 68 % ([tableau 2](#)). Il est à noter que la qualité de la preuve en soutien à la sensibilité a été jugée modérée par les auteurs, mais qu'elle a été revue à la baisse en raison du risque de cas faux négatifs qui nécessitent une confirmation par biopsie tissulaire lorsque la biopsie liquide est utilisée comme test de triage. Cette procédure éfractive pourrait être à l'origine d'effets indésirables chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé. De même, la qualité de la preuve en soutien à la spécificité préalablement jugée modérée a été réévaluée à la baisse en raison du risque de cas faux positifs. Ces patients recevraient à tort l'osimertinib et s'exposeraient ainsi à une progression de leur maladie [HQO, 2020].

Par ailleurs, il est à noter que les valeurs de sensibilité et de spécificité pourraient être tributaires du type d'ADN utilisé. Ainsi Castellanos-Rizaldos et ses collaborateurs [2018] ont montré que, chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, la détection de la mutation *EGFR-T790M* à la fois à partir de l'ADN tumoral circulant et de l'ADN exosomal permettrait d'augmenter la sensibilité de la biopsie liquide à 92 % et sa spécificité à 89 % [Castellanos-Rizaldos *et al.*, 2018].

¹ HSROC de l'anglais *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristics*.

Valeurs prédictives positives et négatives

La valeur prédictive positive de l'analyse à l'étude se réfère à la proportion des patients dont le résultat positif coïncide avec la présence de la mutation *EGFR-T790M*, tandis que la valeur prédictive négative se réfère à la probabilité que le patient ne porte pas la mutation *EGFR-T790M* lorsque son test est négatif. Les valeurs prédictives dépendent de la prévalence de la mutation de résistance *EGFR-T790M* au sein de la population testée. Les valeurs prédictives positives et négatives présentées dans le [tableau 2](#) ont été calculées sur la base d'une prévalence de 63 % de la mutation *EGFR-T790M* en Amérique du Nord, comme rapporté dans la littérature. Selon les auteurs, la relativement faible valeur prédictive négative du test signifie qu'il serait préférable de l'utiliser comme méthode de triage, c'est-à-dire de réaliser une biopsie tissulaire lorsque la biopsie liquide ne permet pas de détecter la mutation de résistance [HQO, 2020].

Les auteurs mentionnent que la qualité de la preuve scientifique en soutien à ces résultats n'a pas été évaluée.

Tableau 2 Comparaison de la performance diagnostique pour la détection de la mutation *EGFR-T790M* par biopsie liquide ou par biopsie tissulaire

TYPE DE BIOPSIE	VPP	VPN	SENSIBILITÉ [ICR 95%]	SPÉCIFICITÉ [ICR 95%]
Liquide*	89 %	61 %	68 % [46 - 88]	86 % [62 - 99]
Liquide**	85 %	59 %	67 % [47 - 84]	79 % [55 - 94]
Tissulaire	95 %	79%	86 % [75 - 98]	93 % [85 - 99]

Sigles : ICr : Intervalle crédible; VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive [HQO, 2020]

*Les données sur la sensibilité et la spécificité ont été générées en réunissant des données issues de six études dans un modèle HSROC à effets aléatoires qui estime que la biopsie tissulaire est une analyse de référence imparfaite.

**Toutes les données sur la sensibilité et la spécificité ont été regroupées dans un modèle HSROC à effets aléatoires et qui estime que la biopsie tissulaire est une analyse de référence parfaite.

Concordance diagnostique

Le niveau de concordance entre deux tests correspond au degré avec lequel un résultat similaire est produit. La concordance rapportée entre la biopsie liquide et la biopsie tissulaire variait de 50 % à 96 %. La qualité de la preuve a été jugée modérée, mais elle a été ramenée à faible puisqu'on a estimé que la biopsie tissulaire était un test de référence imparfait [HQO, 2020].

Performance diagnostique de la *droplet digital PCR*

La méta-analyse de Zhang [2018] et l'étude primaire de Chan [2020] ont évalué la performance diagnostique de la méthode ddPCR (*droplet digital PCR*) dans la détection de la mutation *EGFR-T790M* à partir d'échantillons de biopsie liquide. Zhang et ses collaborateurs [2018] ont regroupé onze études primaires provenant des États-Unis, du Royaume-Uni, du Japon et de la Chine. Les caractéristiques de cette méta-analyse sont présentées parallèlement à celles du rapport d'évaluation des technologies en santé de Health Quality Ontario au [tableau 1](#).

Les principaux critères de performance de la ddPCR pour la détection de la mutation *EGFR*-T790M sont rapportés au [tableau 3](#) ci-dessous. Considérant l'ensemble des études, les sensibilités et spécificités de la ddPCR pour la détection de la mutation de résistance *EGFR*-T790M variaient respectivement de 0 % à 100 % et de 63,2 % à 100 %. La concordance entre la biopsie tissulaire et la biopsie liquide était de 81,2 %, dont 71,2 % pour les résultats positifs et 90,0 % pour les négatifs. L'analyse de synthèse a révélé que la ddPCR détenait une sensibilité de 70,1 % [IC95 % : 62,7 % – 76,7 %] et une spécificité de 86,9 % [IC95 % : 80,6 % - 91,7 %]. De plus, l'aire sous la courbe du diagnostic basé sur la mutation *EGFR*-T790M chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules était de 0,82².

En rassemblant les données sur la spécificité de ces études, les auteurs ont constaté la présence d'une hétérogénéité significative ($p = 0,03$; $I^2 = 48,9$ %), ce qui les a menés à opter pour l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires pour l'ensemble des analyses. Enfin, les auteurs ont calculé un rapport de cotes diagnostiques (RCD ou DOR en anglais) de 10,83, une mesure de la propension à détecter la mutation *EGFR*-T790M chez les vrais porteurs par rapport à la détection de cette mutation chez les non-porteurs ([tableau 3](#)).

Tableau 3 Performance diagnostique de la ddPCR selon la méta-analyse de Zhang et al., [2018]

PPA	NPA	SENSIBILITÉ [IC 95%]	SPÉCIFICITÉ [IC 95%]	PLR [IC 95%]	NLR [IC 95%]	DOR
71,2 %	90,0 %	70,1 % [62,7 – 76,7]	86,9 % [80,6 – 91,7]	3,67 [2,33 - 5,7]	0,41 [0,32 - 0,55]	10,83 [5,86 -20,03]

Sigles : DOR : rapport de cotes diagnostiques, de l'anglais Diagnostic Odds Ratio; IC : intervalle de confiance; NLR : de l'anglais *Negative Likelihood Ratio*; se calcule comme suit : $(1\text{-sensibilité}) / \text{spécificité}$; NPA : de l'anglais *Negative Percent Agreement*; PLR : de l'anglais *Positive Likelihood Ratio*; se calcule comme suit : $\text{sensibilité} / (1\text{-spécificité})$; PPA : de l'anglais *Positive Percent Agreement*.

Par ailleurs, Chan et ses collaborateurs [2020] ont souligné que l'utilisation de la *droplet digital PCR* pour détecter une faible quantité de la mutation *EGFR*-T790M et le recours à une détection répétée pour les cas où l'ADN circulant est insuffisant augmente le taux de positivité et donc le nombre de patients qui pourraient bénéficier du traitement ciblé. L'analyse rétrospective des échantillons plasmatiques prélevés chez les 46 patients reconnus positifs pour *EGFR*-T790M par ddPCR (taux de positivité de 44,2 %) a montré que près de la moitié de ceux-ci avaient des niveaux d'ADN potentiellement trop faibles (< 50 copies/ mL de plasma) pour des techniques de détection conventionnelles moins sensibles. Dans ces conditions, le taux de positivité aurait été de 23 %. Finalement, 77 % de ces patients, avec une faible quantité d'ADN tumoral *EGFR*-T790M circulant, ont reçu

² L'analyse d'une courbe ROC fournit une image complète de la performance du test, examinée pour tout l'éventail des seuils de décision possibles. Il s'agit d'une représentation visuelle de la capacité discriminante pour laquelle un indice numérique compris entre 0,5 et 1 permet d'en juger.

<https://www.mat.ulaval.ca/fileadmin/mat/documents/lrivest/EtudesGraduees/jmdaigle.pdf>.

l'osimertinib. Pour 42 cas, même la mutation activatrice n'avait pas été détectée, ce qui indique que la tumeur n'excrétait pas beaucoup d'ADN en circulation. De ces patients, 24 ont été testés à nouveau par biopsie tissulaire et liquide; 13 ont finalement reçu un résultat positif pour la mutation *EGFR*-T790M et 12 ont vu leur traitement modifié en faveur de l'osimertinib. La recommandation de répéter le test sur une biopsie différente ou après un intervalle significatif a permis de faire augmenter le taux de positivité à 56,7 % (59/104 patients) [Chan, *et al.*, 2020].

3.1.2 Codétection des mutations *EGFR*-L858R ou des délétions de l'exon 19 lorsque la mutation *EGFR*-T790M est ciblée

Chan et ses collaborateurs [2020] se sont référés à la détection de mutations sensibilisantes comme indice de la présence suffisante de l'ADN tumoral circulant à détecter [Chan *et al.*, 2020]. Les proportions de patients portant différentes catégories de mutations d'*EGFR*, y compris la mutation *EGFR*-T790M, sont illustrées au [tableau 4](#). Des échantillons qui n'avaient pas la mutation *EGFR*-T790M, 27,6 % portaient des mutations activatrices, dévoilant ainsi que l'ADN tumoral circulant était suffisant dans le sang pour permettre d'effectuer une analyse moléculaire.

Tableau 4 Détection des mutations d'*EGFR* comprenant *EGFR*-T790M par ddPCR chez 104 patients atteints de CPNPC

PRÉSENCE DE LA MUTATION <i>EGFR</i> -T790M (n = 104)	PRÉSENCE DE MUTATIONS ACTIVATRICES (n = 62)	
	Délétion de l'exon 19	Mutation <i>EGFR</i> -L858R
44,2 % (46/104)	58,1 % (36/62)	41,9 % (26/62)
	<i>Fréquence de la mutation acquise EGFR-T790M</i>	
	77,8 % (28/36)	69,2 % (18/26)
<i>Échantillons dont les mutations activatrices n'ont pas été détectées et qui ont été retestés par biopsie liquide ou biopsie tissulaire dans un intervalle de 1,5 à 4 mois (n = 24)</i>		
Détection exclusive de la mutation <i>EGFR</i> -T790M par biopsie liquide	Détection totale de la mutation <i>EGFR</i> -T790M	
3/24	13/24	

Source : Chan *et al.*, 2020.

Sigle : *EGFR* : de l'anglais *Epidermal Growth Factor Receptor*.

En résumé

- Les valeurs prédictives positives et négatives de l'utilisation de la biopsie liquide pour la détection de la mutation *EGFR*-T790M sont respectivement de 89 % et 61 %. Par ailleurs, les valeurs de sensibilité et de spécificité sont de 68 % et de 86 %.
- L'utilisation de la ddPCR augmenterait la fréquence de détection positive de la mutation *EGFR*-T790M.
- La codétection de la mutation *EGFR*-L858R ou des délétions de l'exon 19 du gène *EGFR* avec la mutation *EGFR*-T790M permettrait d'évaluer la présence suffisante de l'ADN tumoral circulant dans le sang afin d'effectuer l'analyse moléculaire.

3.2 Utilité clinique

3.2.1 Utilisation de la biopsie liquide comme méthode de triage avant la réalisation d'une biopsie tissulaire

Selon le rapport de Health Quality Ontario [2020], aucune étude n'aurait examiné l'utilité clinique de la biopsie liquide comme test de triage comparativement à la biopsie tissulaire. Les auteurs soulignent que, grâce à l'utilisation de la biopsie liquide, la difficulté d'analyse liée à l'hétérogénéité des tumeurs telle qu'on pourrait l'observer avec la biopsie tissulaire serait écartée. Toutefois, les résultats demeureraient semblables, quelle que soit la méthode employée, car lorsque la biopsie est positive le traitement est amorcé. Les auteurs ont également observé que, en utilisant la biopsie liquide comme méthode de triage avant la réalisation de la biopsie tissulaire, près de 30 % des résultats de biopsie liquide négatifs deviendraient positifs après avoir été testés par biopsie tissulaire. D'où l'importance signalée d'analyser les échantillons négatifs de biopsie liquide par biopsie tissulaire. On pourrait en déduire un ajustement en conséquence de la prise en charge du patient et de son traitement. De plus, l'utilisation de la biopsie liquide comme test de triage a conduit à l'identification d'un surplus de 17,8 % d'échantillons positifs comparativement à l'utilisation exclusive de la biopsie liquide [HQO, 2020]. Une étude rétrospective de Spence [2021] a également rapporté qu'une biopsie liquide comme test de triage avait permis de détecter la mutation de résistance *EGFR*-T790M chez 24 % (82/343) des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avec récurrence ou progression de la maladie. Par ailleurs, les auteurs ont également rapporté que, après un premier résultat négatif de la biopsie liquide, 13 % (33/261) des patients soumis à nouveau au test après 60 jours étaient devenus positifs, ce qui corrèlerait avec une excrétion tumorale plus importante [Spence *et al.*, 2021].

3.2.2 Survie sans progression de la maladie

Selon les auteurs, toutes les études repérées à l'exception de l'une d'elles ont montré qu'il n'existait pas de différence notable lorsque la survie sans progression (SSP) de la maladie était évaluée pour les patients chez qui la présence ou l'absence de la mutation *EGFR-T790M* avait été déterminée par biopsie liquide [HQO, 2020]. L'étude de Zheng et ses collaborateurs [2016] rapportait une différence significative de SSP médiane entre les patients qui avaient reçu un résultat positif suivant la biopsie liquide à la mutation *EGFR-T790M* (26,9 mois) comparativement à ceux dont le résultat était négatif (médiane de SSP non atteinte). Toutefois, Health Quality Ontario a souligné que cette différence indiquerait que l'administration des inhibiteurs de la tyrosine kinase d'*EGFR* aux patients qui ne portent pas la mutation *EGFR-T790M* serait inappropriée [HQO, 2020]. En définitive les résultats demeureraient semblables, quelle que soit la méthode employée, car dès que la biopsie est positive le traitement est amorcé. Une survie sans progression de 9,7 mois a été rapportée dans les deux cas [HQO, 2020].

3.2.3 Temps nécessaire pour obtenir les résultats

Parmi les études retenues dans le rapport de Health Quality Ontario, une étude prospective a rapporté que le temps médian requis depuis le prélèvement de l'échantillon sanguin jusqu'à la production du rapport était de deux jours ouvrables [1 jour - 7 jours]. En revanche, le temps médian nécessaire pour effectuer une biopsie tissulaire était de 27 jours ouvrables [1 jour – 146 jours]. De plus, parmi les 60 patients atteints d'un cancer avec progression, 12 (20 %) ont eu besoin de subir à nouveau la biopsie tissulaire. Il est à noter que le temps requis pour la répétition d'une biopsie tissulaire a été inclus dans le temps calculé pour l'analyser [HQO, 2020]. Selon les auteurs, cette différence entre le temps requis pour faire une biopsie tissulaire et une biopsie liquide est expliquée par l'inégalité des ressources mobilisées pour effectuer une biopsie tissulaire et qui ne sont pas nécessaires pour réaliser une biopsie liquide (p. ex. radiologistes, chirurgiens, réservation d'une salle d'opération, etc.) [HQO, 2020].

3.2.4 Nombre de biopsies tissulaires évitées et effets indésirables

Aucune des études repérées dans le rapport de Health Quality Ontario n'a présenté un nombre de biopsies tissulaires évitées ni les effets indésirables qui seraient associés à l'exécution de la biopsie liquide. Par ailleurs, Health Quality Ontario a souligné que la biopsie liquide permettrait d'éviter la réalisation d'une biopsie tissulaire lorsque son résultat est positif. Cet aspect serait bénéfique pour les personnes chez qui la biopsie tissulaire ne saurait être pratiquée [HQO, 2020]. Sachant que la biopsie liquide ne requiert qu'un prélèvement de sang, pour autant que les procédures relatives à la phlébotomie soient respectées, aucun effet indésirable n'est attendu [HQO, 2020].

3.2.5 Utilisation de la biopsie liquide pour le suivi thérapeutique

Bien que le rapport d'évaluation des technologies en santé de Health Quality Ontario n'ait pas abordé la notion de suivi thérapeutique, la revue de littérature a permis de repérer plusieurs études qui ont abordé cette potentielle utilisation de la biopsie liquide. Les études de cohortes et rétrospectives menées respectivement par de Kock [2021] et Chan [2020] ont révélé que la biopsie liquide pourrait également être utilisée à cette fin. Pour de Kock et ses collaborateurs [2021], les résultats de radiologie, tout comme l'augmentation ou la diminution des concentrations des mutations *EGFR*-L858R et *EGFR*-T790M, étaient contrôlés durant le déroulement de la maladie et considérés comme une réponse négative ou positive à la chimiothérapie ou à l'osimertinib [de Kock *et al.*, 2021; Sakai *et al.*, 2021]. En outre, Chan et ses collaborateurs [2020] ont également rapporté la disparition des mutations activatrices d'*EGFR* et de la mutation *EGFR*-T790M chez un des patients qui avait reçu l'osimertinib. Selon les auteurs, le médecin pourrait utiliser la biopsie liquide comme outil de vérification de l'efficacité de l'osimertinib et de la réponse au traitement [de Kock *et al.*, 2021; Chan *et al.*, 2020].

En résumé

- Aucune étude n'a évalué l'utilisation de la biopsie liquide en tant que test de triage. Lorsque la prise en charge du patient atteint de CPNPC était appropriée, la survie sans progression de la maladie demeurait semblable (9,7 mois) chez les patients porteurs de la mutation *EGFR*-T790M indépendamment du type de la biopsie employée.
- Le temps médian requis depuis le prélèvement de l'échantillon sanguin jusqu'à la production du rapport sur la biopsie liquide est substantiellement plus court que celui associé à une biopsie tissulaire (2 contre 27 jours ouvrables).
- L'utilisation de la biopsie liquide comme méthode de triage permet de détecter une proportion des porteurs de la mutation *EGFR*-T790M qui autrement ne l'auraient pas été.

4 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

La recherche de littérature a permis de repérer six documents constituant des lignes directrices et des guides de pratique clinique qui ont pris position sur l'utilisation et l'interprétation de la biopsie liquide pour la détection de la mutation *EGFR*-T790M dans un contexte de cancer du poumon non à petites cellules. Les recommandations et consensus provenant de comités d'experts ou de groupes de travail issus du Canada, des États-Unis, de l'Europe et de la Corée du Sud sont synthétisés au [tableau 5](#). L'évaluation de la qualité méthodologique de ces guides est disponible à l'[annexe G](#). Une extraction exhaustive des recommandations contenues dans ces documents est présentée à l'[annexe B](#).

Les différentes sociétés savantes consultées s'entendent sur le fait que la biopsie liquide peut être utilisée pour vérifier la présence de la mutation *EGFR*-T790M en contexte de résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de première et de deuxième génération chez un patient médicalement incapable de subir l'échantillonnage effractif que requiert la biopsie tissulaire. Les experts consultés sont aussi en faveur de cette utilisation, même si elle sera de moins en moins fréquente étant donné que l'osimertinib est administré en première intention aux patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique et qui présentent une mutation activatrice de l'*EGFR*. Par ailleurs, un des experts consultés précise que, dans le cas d'un traitement avec les inhibiteurs de tyrosine kinase de première et de deuxième génération, la biopsie liquide présente un intérêt chez les patients pour qui la progression osseuse ou l'analyse de l'ADN tumoral est peu fiable, qui ont des métastases cérébrales, pour qui une nouvelle biopsie est dangereuse ou qui ont subi plusieurs tentatives de biopsie sans succès.

L'ensemble des sociétés savantes soulignent que la biopsie liquide ne devrait pas remplacer la biopsie tissulaire. En revanche, un résultat positif à la biopsie liquide devrait obtenir la même attention qu'un résultat positif à la biopsie tissulaire.

Quelques documents plus récents recommandent d'inclure la détection d'une mutation sensibilisante d'origine (la délétion de l'exon 19 ou *EGFR*-L858R) lorsque la mutation *EGFR*-T790M est analysée par biopsie liquide. La mutation sensibilisante serait un indice de la présence suffisante d'ADN tumoral circulant et faciliterait l'interprétation de la biopsie liquide ([tableau 6](#)). Le National Comprehensive Cancer Network aborde également la possibilité de prendre des mesures répétées avec le temps afin de détecter l'apparition de la mutation T790M avant qu'une progression clinique ne soit constatée. L'European Society for Medical Oncology (ESMO) et le consensus canadien mentionnent que cette utilisation clinique est encore prématurée et empreinte d'incertitudes. Les experts consultés sont d'avis que ces applications sont encore théoriques, difficilement adaptables au contexte clinique actuel et qu'elles impliqueraient davantage de manipulations fastidieuses.

Tableau 5 Recommandations des sociétés savantes sur l'usage de la biopsie liquide pour détecter la mutation EGFR-T790M

RECOMMANDATIONS DES ORGANISATIONS	NCCN ^a [2022]	ESMO ^a [2020]	CEPC ^a [2018, 2020]	KCPP ^b [2019]	CAP IASLC AMP ^{a c d} [2018]
Vérifier la présence de T790M en cas de progression de la maladie ou de résistance aux ITK de 1 ^{re} /2 ^e génération si l'échantillon tissulaire est insuffisant ou absent. Ou Si le patient ne désire pas subir l'échantillonnage effractif par la biopsie tissulaire ou si sa condition médicale ne le permet pas	X	X	X	X	X
Tenter d'obtenir une biopsie tissulaire si la biopsie liquide est négative en raison d'une sensibilité réduite de celle-ci	X	X	X	X	X
Une biopsie liquide positive est suffisante pour instaurer un traitement rapidement.	X	X	X		X
Des mesures répétées aideraient à détecter l'apparition de la mutation T790M avant qu'une progression clinique ne soit constatée.	X	X ^e	X ^f		
La mutation sensibilisante détectée conjointement avec T790M peut servir de témoin pour confirmer la présence d'ADN tumoral dans l'échantillon.	X		X	X	
Le temps de réponse total calculé entre l'ordonnance d'un test et la transmission du résultat au clinicien (n jours calendrier).			< 21 jours		< 10 jours
Les tests de détection pour T790M devraient comporter une sensibilité analytique minimale (% de l'ADN total)	5 %		0,2-0,5 %		5 % de cellules
Mettre en application des mesures rigoureuses pour assurer la standardisation et la qualité des analyses réalisées par biopsie liquide		X	X	X	X

Sigles et acronymes : AMP: Association for Molecular Pathology; ASCO: American Society of Clinical Oncology; CAP: College of American Pathologists, CEPC : Consensus d'experts canadiens [Cheema *et al.*, 2020; Stockley *et al.*, 2018]; EGFR : *Epidermal growth factor receptor*; ESMO: European Society for Medical Oncology; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase, KCPP: Korean Cardiopulmonary Pathology Study Group; NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

a Ces travaux ont été soutenus par l'industrie pharmaceutique, ou certains auteurs déclarent des conflits d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique.

b Les lignes directrices produites par le KCPP sont destinées aux pathologistes (volet laboratoire).

c Le CAP mentionne que les lignes directrices de 2018 concernant les tests moléculaires destinés à la sélection des patients atteints d'un CPNPC qui pourraient bénéficier d'un ITK sont en cours de mise à jour (<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/upcoming-cap-guidelines>).

d L'ASCO accepte les lignes directrices du guide rédigé conjointement par le CAP, l'IASLC et l'AMP [Kalemkerian *et al.*, 2018] avec modifications mineures, mais qui ne touchent pas les recommandations sur les rôles de la biopsie liquide en cas de cancer du poumon.

e L'ESMO mentionne qu'actuellement les résultats associés à cette indication sont essentiellement exploratoires étant donné qu'il n'existe pas de consensus sur la conduite clinique à adopter dans ce contexte. Ce type de monitoring moléculaire sera bénéfique dans le futur, puisqu'il permettra de personnaliser le suivi du traitement.

f Le CEPC mentionne qu'actuellement la répétition d'un prélèvement de sang pourrait être bénéfique, bien que le moment optimal pour le pratiquer ne soit pas connu [Stockley *et al.*, 2018].

Tableau 6 Interprétation recommandée pour la détection de la mutation EGFR T790M à partir d'un échantillon de sang

MUTATION SENSIBILISANTE	MUTATION EGFR - T790M	INTERPRÉTATION
Détectée	Détectée	Positif pour EGFR-T790M : commencer le traitement avec un ITK de 3 ^e génération
Détectée	Non détectée	Négatif pour EGFR-T790M : biopsie tissulaire recommandée
Non détectée	Détectée	Positif pour EGFR-T790M : confirmation nécessaire
Non détectée	Non détectée	Non déterminé : biopsie tissulaire fortement recommandée

Sigles : EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique, de l'anglais *Epidermal Growth Factor Receptor*; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase. Source : Shin *et al.*, 2019.

5 PERSPECTIVE DU PATIENT

Dans le cadre de l'évaluation de l'utilisation de la biopsie liquide pour la détection de la mutation *EGFR-T790M*, Health Quality Ontario [2020] a mené une analyse des préférences et valeurs des patients. Pour ce faire, les auteurs ont contacté les patients qui avaient une expérience personnelle du cancer du poumon non à petites cellules avancé, et évalué leurs besoins, valeurs, impacts, préférences et perceptions relativement à une analyse de sang pour détecter l'ADN tumoral circulant (biopsie liquide). Les patients ont relevé l'effet de dégradation substantielle que pouvait avoir le cancer de poumon sur leur qualité de vie. Se référant à l'information reçue de leurs médecins traitants sur la biopsie liquide, les patients étaient d'avis que celle-ci leur épargnerait les procédures douloureuses de la biopsie tissulaire, surtout ceux qui rapportaient déjà de la douleur ou avaient par ailleurs une santé précaire.

Certains des patients percevaient que la biopsie liquide serait plus rapide et plus pratique du fait qu'ils n'auraient pas à attendre plusieurs semaines avant d'obtenir un rendez-vous pour subir une biopsie tissulaire. De plus, en Ontario, la biopsie tissulaire pourrait ne pas être accessible dans un établissement à proximité du lieu de résidence du patient et nécessiterait un déplacement vers un centre spécialisé plus éloigné.

Hormis la faible performance diagnostique de la biopsie liquide comparativement à la biopsie tissulaire, les patients et le personnel soignant étaient moins enclins à parler des limites, défis et obstacles associés à la biopsie liquide. En revanche, ils ont exprimé avoir vécu de la peur et de la panique relativement au processus de prélèvement de l'échantillon tissulaire qui nécessite qu'une aiguille de gros calibre soit insérée dans leur corps. Toutefois, une des limites de cette étude est l'absence d'une expérience personnelle du patient ou du personnel soignant relativement à la biopsie liquide. Cependant, un professionnel de la santé consulté par Health Quality Ontario a souligné qu'une biopsie liquide pourrait facilement être employée dans le cas où un patient devrait de toute manière se soumettre à plusieurs tests sanguins.

6 ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

6.1 Analyse pharmacoéconomique

Pour l'analyse de l'efficacité de la détection de la mutation *EGFR*-T790M de l'exon 20 d'*EGFR* dans les cas de cancer du poumon non à petites cellules par biopsie liquide, une revue de littérature a été réalisée par l'INESSS. Celle-ci a permis de recenser une évaluation récente des technologies de santé menée au Canada par Health Quality Ontario [HQO, 2020]. Elle a notamment pour objectif d'estimer l'efficacité de la biopsie liquide (seule ou comme test de triage) en Ontario par rapport à la biopsie tissulaire pour la détection de la mutation *EGFR*-T790M chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et qui ont développé une résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase de première et de deuxième génération. Deux analyses sont proposées : une première évalue l'efficacité entre les deux types biopsie seulement, et la seconde inclut l'efficacité liée aux traitements subséquents, dont celui avec l'osimertinib. Ces analyses :

- se basent sur un modèle mixte comprenant un arbre de décision pour la partie de l'analyse menant à la détection ou non de la mutation *EGFR*-T790M suivi d'un modèle de Markov lorsque les traitements subséquents sont inclus. L'arbre de décision comporte différents embranchements selon la réussite ou non de la biopsie, les éventuels tests confirmatoires ainsi que les faux négatifs et faux positifs. Deux modèles de Markov différents sont proposés selon les résultats au test de détection et d'après les traitements reçus. Les états de santé correspondent aux différentes intentions de traitement, essentiellement osimertinib, doublet de platine, nivolumab, docétaxel et les meilleurs soins de soutien. Enfin, les modèles de Markov comportent aussi un état de décès;
- portent sur un horizon temporel court pour la première partie de l'analyse qui correspond au temps écoulé depuis la progression jusqu'à la décision du traitement de deuxième intention. La seconde, qui comprend les traitements subséquents, porte sur un horizon temporel de 10 ans;
- s'appuient principalement sur les données de sensibilité et de spécificité des tests ainsi que sur les études AURA extension et AURA2 pour osimertinib [Yang *et al.*, 2017; Goss *et al.*, 2016]. Les données relatives à la survie sont extrapolées sur la durée de l'horizon temporel qui présume des distributions paramétriques à partir des données observées. L'efficacité de l'osimertinib chez les patients qui ont eu un faux positif est déterminée à partir de l'étude d'Oxnard et les données sur l'efficacité pour les patients qui ont reçu un doublet de platine proviennent de l'étude de Yang [2017];
- retiennent des valeurs d'utilité estimées à partir de données issues des études de Nafees et ses collaborateurs [Nafees *et al.*, 2017; Nafees *et al.*, 2008];
- sont réalisées selon la perspective du ministère de la Santé de l'Ontario.

Selon ce rapport, la biopsie liquide utilisée comme méthode de triage est dominante par rapport à la biopsie tissulaire, puisqu'elle est moins coûteuse (1 644 \$ contre 2 149 \$) alors qu'elle amène un nombre inférieur de biopsies tissulaires (432 contre 829), ainsi qu'un nombre supérieur de décisions relatives à un traitement adéquat (858 contre 739).

Cependant, en incluant les avantages cliniques et les coûts liés à l'usage des traitements subséquents, dont ceux avec l'osimertinib pour les porteurs de la mutation *EGFR*-T790M, le ratio coût-utilité incrémental de la biopsie liquide utilisée comme méthode de triage selon une approche déterministe est estimé à 175 502 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement à la biopsie tissulaire seule.

L'INESSS juge que cette étude est de bonne qualité, que les populations sont semblables, que les principales hypothèses ainsi que l'algorithme de détection et de traitement sont applicables au contexte québécois et que les coûts sont jugés similaires. Ainsi, l'Institut adhère dans l'ensemble aux conclusions de ce rapport et estime qu'elles sont tout à fait applicables au contexte québécois. En conclusion, la biopsie liquide est plus efficace et moins coûteuse à court terme, mais elle conduirait plus de patients à un traitement avec l'osimertinib. Ce médicament avait été jugé non efficient lors de son évaluation pour cette intention de traitement [INESSS, 2017]. Aussi, le différentiel des coûts entre les deux biopsies n'est pas en mesure de contrebalancer l'inefficience de ce traitement.

Rappelons que l'INESSS avait conclu que l'utilisation de l'osimertinib en deuxième intention générait 0,4 QALY de plus que l'association platine/pémétréxed pour un coût supplémentaire de 109 993 \$, soit un ratio de 273 168 \$/QALY gagné. Ainsi, l'inefficience de ce traitement provient de son prix de vente garanti, qui est jugé trop élevé. Notons qu'après négociation le ministre a inscrit ce produit aux listes des médicaments en décembre 2019. Le ratio réel est donc moins élevé.

6.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée par l'INESSS qui a évalué l'impact de l'inscription au Répertoire de la biopsie liquide comme méthode de triage ([tableau 7](#)). L'analyse repose notamment sur des données épidémiologiques et des écrits scientifiques. Il est à noter que l'algorithme d'utilisation de la biopsie liquide pour la détection de la mutation *EGFR*-T790M comme méthode de triage est semblable à celui qui a été employé dans le rapport de Health Quality Ontario, comme illustré à l'[annexe C](#) [HQO, 2020].

Pour calculer le coût incrémental moyen de la détection de la mutation *EGFR*-T790M par la biopsie liquide utilisée comme méthode de triage par rapport à la biopsie tissulaire seule, l'INESSS s'est appuyé sur l'analyse pharmacoéconomique réalisée par Health Quality Ontario. En effet, celle-ci permet de tenir compte du fait que les biopsies liquides dont les résultats sont négatifs seront confirmées par des biopsies tissulaires. Ainsi, il est estimé que la probabilité de subir une biopsie tissulaire pour un patient qui a eu une biopsie liquide est de 0,432. L'INESSS suppose cependant que la totalité des patients subiront une biopsie liquide. Notons aussi que la valeur pondérée du test de détection de

la mutation par biopsie liquide ou par biopsie tissulaire est respectivement de 69,46 \$ et 204 \$.

Ainsi, uniquement pour le laboratoire, le coût moyen de détection par biopsie tissulaire est de 169,12 \$ contre 157,59 \$ pour la biopsie liquide utilisée comme méthode de triage. Cela correspond à une réduction du coût de détection de 11,53 \$, mais n'inclut pas les coûts hospitaliers associés au prélèvement.

Par ailleurs, notons qu'un patient à qui on ferait la biopsie liquide comme méthode de triage aurait une probabilité de 0,616 de recevoir l'osimertinib contre une probabilité de 0,403 dans le cas de la biopsie tissulaire. Ainsi, l'introduction de la biopsie liquide comme méthode de triage conduirait le système de santé à devoir traiter environ 53 % de patients supplémentaires avec l'osimertinib.

Rappelons que l'INESSS avait évalué le coût du traitement par osimertinib en deuxième intention des patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules porteurs de la mutation T790M de l'*EGFR*. En tenant compte des arrêts de traitement liés, notamment, à la progression de la maladie ou au décès des patients, ces coûts s'élèvent à 79 325 \$ la première année, 27 194 \$ la deuxième année et 5 476 \$ la troisième année du traitement. Ces valeurs incluaient les honoraires des pharmaciens et les frais de grossiste. Ces frais ont été remplacés par les honoraires des pharmaciens et les frais de grossiste actuellement en vigueur dans la présente analyse.

À partir des statistiques de facturation de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour la période comprise entre octobre 2018 et juin 2021, l'INESSS estime qu'il y avait au 1^{er} juillet 2021 entre 22 et 26 patients qui recevaient le géfitinib ou l'afatinib. Il a aussi été observé que de 3 à 5 patients par mois commençaient un traitement avec l'osimertinib en deuxième intention. Il est donc estimé que l'état de l'ensemble des patients pourrait avoir progressé au cours des prochains mois.

Notons que, dans l'étude AURA 3, la moyenne d'âge des patients était de 62 ans [INESSS, 2017]. Selon les données publiées de la Régie de l'assurance maladie du Québec, environ 60 % des patients sont assurés par la Régie à cet âge. Ainsi, il est anticipé que le nombre de tests par biopsie à réaliser serait compris entre 37 et 43.

Tableau 7 Impacts budgétaires de l'introduction au Répertoire de la biopsie liquide comme méthode de triage pour la détection de la mutation T790M de l'exon 20 d'*EGFR* dans le cancer du poumon non à petites cellules

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
IMPACT BRUT ^a				
Nombre de :				
Biopsies	40	0	0	40
Patients recevant de l'osimertinib en 2 ^e intention	15	6	2	15 ^{b,c}
Coût de :				
Biopsies	6 303,52 \$	0	0	6 303,52 \$
Patients recevant de l'osimertinib en 2 ^e intention	1 186 985 \$	407 908 \$	82 134 \$	1 627 027 \$
IMPACT NET ^d				
Détection	-461,12	0	0	-461,12
RAMQ	373 524 \$	135 969 \$	27 378 \$	536 871 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c À la suite de l'inscription au Répertoire de la biopsie liquide comme méthode de triage, 15 patients seront traités avec l'osimertinib. Rappelons que, sans cette méthode de triage, 10 patients auraient reçu le traitement. L'impact budgétaire brut pour les 5 patients supplémentaires est de 559 009 \$.

d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription au Répertoire de la biopsie liquide utilisée comme méthode de triage pour la détection de la mutation *EGFR*-T790M permettrait une économie d'environ 460 \$ sur 3 ans. Notons qu'il n'a pas été tenu compte dans l'analyse du coût des ressources de santé nécessaires à la biopsie tissulaire. Sur le plan du budget de la Régie, des coûts additionnels d'environ 537 000 \$ viendront toutefois s'y ajouter durant la même période. Ceux-ci sont liés à une augmentation du recours à l'osimertinib. Ces estimations sont basées sur l'hypothèse selon laquelle 40 tests de détection seraient réalisés et 15 patients additionnels (dont 5 s'ajouteraient à ceux dont la mutation a été détectée au moyen de la biopsie tissulaire) seraient traités à l'osimertinib au cours de ces années ([tableau 7](#)).

En résumé

- **Pharmacoeconomie** – La biopsie liquide est moins coûteuse et plus efficace que la biopsie tissulaire pour détecter la mutation *EGFR-T790M*. Toutefois, elle conduit plus de patients à être traités avec l’osimertinib, médicament jugé inefficace par l’INESSS [2017]. Ainsi, les économies générées par son utilisation ne seraient pas en mesure de contrebalancer l’inefficacité de ce traitement, cette dernière étant principalement due à son coût élevé.
- **Impact budgétaire** – La population qui peut bénéficier de cette technologie se réduit au fur et à mesure que le temps s’écoule. Actuellement, il est estimé que 25 personnes pourraient au cours des prochains mois bénéficier de la biopsie liquide pour la détection de la mutation *EGFR-T790M*. L’Institut estime, en incluant les analyses faites pour les patients assurés par une assurance privée, qu’environ 40 tests seraient effectués ces prochaines années. Ces analyses estiment les économies de laboratoire à 460 \$, mais elles anticipent que 5 patients supplémentaires pourraient recevoir l’osimertinib, ce qui représente un coût additionnel pour le budget de la RAMQ d’environ 537 000 \$ au cours des trois prochaines années.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET ANALYTIQUES

7.1 Enjeux repérés dans la littérature

Malgré les progrès techniques rapides qui entourent les performances diagnostiques de la biopsie liquide dans le contexte du cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique résistant aux inhibiteurs de tyrosine kinase de première ou deuxième génération, il existe une incertitude quant à l'avantage clinique d'employer cette approche comparativement à la biopsie tissulaire, notamment en ce qui concerne la survie globale des patients [Ijzerman *et al.*, 2021].

Plusieurs enjeux de nature analytique sont également soulevés dans la littérature. Le prélèvement des échantillons et le traitement préanalytique de ceux-ci constituent une étape critique de la biopsie liquide. En effet, il serait essentiel de séparer le plasma du reste du prélèvement compte tenu du risque de contamination par l'ADN génomique des cellules du sang et de la présence de nucléases qui pourraient dégrader l'ADN tumoral circulant. Des tubes spécialement conçus pour retarder la dégradation de l'ADN tumoral circulant sont disponibles sur le marché [Shin *et al.*, 2019].

À cet effet, Sesé et ses collaborateurs [2019] ont recommandé dans leur étude des tubes de prélèvement à température ambiante comme étant les plus adaptés en contexte clinique en raison des avantages qu'ils présenteraient sur les plans du prélèvement et du transport. Les tubes conventionnels avec l'agent de chélation EDTA pourront être utilisés si les échantillons sont rapidement traités.

8 PERSPECTIVE DES CLINICIENS

8.1 Utilité clinique de la biopsie liquide

L'ensemble des experts consultés s'accordent pour recommander l'utilisation de la biopsie liquide pour détecter la mutation *EGFR-T790M* chez les patients qui ont reçu des inhibiteurs de tyrosine kinase de première ou de deuxième génération et qui ont développé cette résistance. Toutefois, ils soulignent que ce contexte d'utilisation de la biopsie liquide n'existerait presque plus depuis l'introduction de l'osimertinib en première intention de traitement du cancer du poumon non à petites cellules.

Par ailleurs, l'opinion des experts consultés suggère une utilisation plus large de la biopsie liquide, au-delà de la détection de la mutation *EGFR-T790M*. Ainsi, l'émergence rapide de nombreuses indications serait imminente et constituerait une révolution technologique et oncologique à laquelle le Québec devrait prendre part.

8.2 Utilisation de la biopsie liquide pour le suivi thérapeutique

L'utilité de la biopsie liquide comme outil de suivi thérapeutique ne serait que théorique et difficilement applicable sur le terrain. Un des experts souligne que la biopsie liquide n'a été ni validée ni utilisée pour évaluer une réponse aux traitements.

8.3 Déploiement de la biopsie liquide dans le réseau

Selon l'un des experts consultés, au moins un autre centre aurait reçu du financement pour effectuer la détection de la mutation *EGFR-T790M* par biopsie liquide au moyen d'une autre technologie que celle de la ddPCR. L'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval détiendrait l'expertise nécessaire pour valider et offrir le test tout comme d'autres sites qui ont une expertise similaire pourraient aussi être désignés.

9 CONSTATS

Constats et recommandations générales relatives à la détection de la mutation *EGFR-T790M* par PCR digitale en gouttelettes dans les cas de cancer du poumon résistant aux ITK d'*EGFR* à partir de la biopsie liquide

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales lignes directrices et des positions prises par diverses sociétés savantes ainsi que la perspective de différents experts permettent de formuler les constats suivants concernant la détection de la mutation *EGFR-T790M* par biopsie liquide grâce à la PCR digitale en gouttelettes (ddPCR).

Au regard de la performance diagnostique de la biopsie liquide pour la détection de la mutation *EGFR-T790M* dans les cas de cancer du poumon non à petites cellules

- Comparativement à la biopsie tissulaire, la biopsie liquide affiche une sensibilité réduite et une spécificité élevée. La concordance entre les résultats générés par la biopsie liquide et la biopsie tissulaire varierait de 50 % à 96 % [HQO, 2020].
- L'utilisation de la ddPCR augmenterait la fréquence de détection positive de la mutation *EGFR-T790M*.
- L'utilisation de la biopsie liquide en général augmenterait de 17,8 % l'identification des porteurs de la mutation *EGFR-T790M* [HQO, 2020].
- La détection simultanée d'une mutation activatrice d'origine et de la mutation *EGFR-T790M* pourrait renseigner sur la présence suffisante de l'ADN tumoral circulant et faciliter l'interprétation du test.

Au regard de l'utilisation de la biopsie liquide de façon générale

- L'analyse de l'ADN tumoral circulant ne devrait pas être effectuée en remplacement de la biopsie tissulaire.
- L'utilisation de la biopsie liquide permet de vérifier le statut mutationnel d'un patient qui est médicalement incapable de supporter l'échantillonnage effractif que requiert la biopsie tissulaire.
- Le temps médian requis depuis le prélèvement de l'échantillon sanguin jusqu'à la production du rapport de biopsie liquide est substantiellement plus court que celui associé à une biopsie tissulaire (2 contre 27 jours ouvrables) [HQO, 2020].
- Si la biopsie liquide produit un résultat négatif, il est recommandé de procéder à une biopsie tissulaire.

Au regard de l'utilisation de la biopsie liquide pour la détection de la mutation *EGFR-T790M* dans les cas de cancer du poumon non à petites cellules

- L'utilisation de la biopsie liquide comme méthode de triage permet de détecter une proportion des porteurs de la mutation *EGFR-T790M* qui, autrement, ne l'auraient pas été. Toutefois, très peu de données existent concernant l'avantage clinique de la biopsie liquide comme méthode de triage comparativement à la biopsie tissulaire dans ce contexte précis.
- Le résultat positif de la biopsie liquide pour la détection de la mutation *EGFR-T790M* est aussi valable qu'un résultat positif obtenu à partir d'un échantillon tumoral et il permet d'amorcer un traitement rapidement.
- Les experts consultés sont favorables à l'utilisation de la biopsie liquide dans le contexte décrit par le demandeur. Ils soulignent toutefois qu'en raison de la disponibilité de l'osimertinib en première ligne la pertinence de cette analyse demeure très limitée.
- Les patients perçoivent la biopsie liquide comme une approche plus rapide et plus pratique [HQO, 2020].
- Au moment de subir une biopsie tissulaire, les patients ont rapporté vivre de la peur et de la panique à l'idée qu'une aiguille de gros calibre soit introduite dans leur corps.

Au regard de l'analyse économique, l'INESSS fait les constats suivants

- **Pharmacoéconomie** – La biopsie liquide est moins coûteuse et plus efficace que la biopsie tissulaire pour détecter la mutation *EGFR-T790M*. Toutefois, lorsque les avantages cliniques et les coûts liés à l'usage des traitements subséquents sont pris en considération, le ratio coût-utilité incrémental est élevé, en raison notamment de l'inefficacité de l'osimertinib, cette dernière étant principalement due à son coût élevé.
- **Impact budgétaire** – La population qui pourrait bénéficier de cette technologie se réduit annuellement. Actuellement, il est estimé que 25 personnes pourraient au cours des prochains mois bénéficier de la biopsie liquide pour la détection de la mutation *EGFR-T790M*. L'Institut estime, en incluant les analyses faites pour les patients assurés par une assurance privée, qu'environ 40 tests seraient effectués ces prochaines années. Ces analyses évaluent les économies à 460 \$, mais elles anticipent que 5 patients supplémentaires pourraient recevoir l'osimertinib, ce qui représente un impact budgétaire net d'environ 537 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années.

10 RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION

Les membres du Comité scientifique des analyses de biologie médicale sont d'accord avec l'approche clinique proposée par le demandeur. Comparativement à la biopsie tissulaire, le recours à la biopsie liquide comme méthode de triage pour effectuer la détection de la mutation *EGFR-T790M* permet d'identifier plus de patients qui pourraient bénéficier de l'osimertinib en cas de résistance aux ITK de première et de deuxième génération, et ce, plus rapidement. Son introduction au Répertoire québécois et systèmes de mesure des procédures de biologie médicale est donc justifiée. À l'échelle provinciale, le faible nombre de patients qui pourraient encore bénéficier de cette analyse justifie la centralisation de l'offre.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

Détection de la mutation T790M du gène *EGFR* dans les cas de cancer du poumon non à petites cellules résistant aux inhibiteurs de l'*EGFR* à partir de l'ADN tumoral circulant (biopsie liquide).

La recommandation de l'INESSS

- Introduction de l'analyse dans le Répertoire
- Refus d'introduction de l'analyse dans le Répertoire

Aucune précision n'accompagne la recommandation

ANNEXE A

Méthodologie

Question décisionnelle

Quelle est la pertinence de détecter la mutation T790M localisée dans l'exon 20 du gène *EGFR* par la PCR digitale effectuée sur l'ADN tumoral circulant des échantillons de biopsie liquide?

Questions d'évaluation

Question d'évaluation 1

Quelle est la performance diagnostique de l'utilisation de la biopsie liquide pour la détection de la mutation T790M de l'exon 20 du gène *EGFR* chez des patients atteints de CPNPC? Des données précises concernant la PCR digitale seront rapportées, le cas échéant.

Question d'évaluation 2

Quelle est l'utilité clinique associée à la biopsie liquide comparativement à la biopsie tissulaire?

Question d'évaluation 3

Quelle serait la perspective du patient sur l'utilisation de la biopsie liquide si un résultat positif pouvait empêcher une biopsie tissulaire?

Question d'évaluation 4

Quels sont les impacts budgétaires de l'utilisation de la biopsie liquide seule ou comme méthode de triage, sachant que tout résultat négatif devrait être confirmé par une biopsie tissulaire?

Stratégie de repérage de l'information scientifique et de la littérature grise

Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique. Les principaux concepts retenus pour développer la stratégie sont les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) résistant aux inhibiteurs d'EGFR, la détection de la mutation T790M de l'exon 20 du gène EGFR à partir de l'ADN tumoral circulant, la biopsie liquide, la biopsie tissulaire et autres modes de détection. Les bases de données bibliographiques PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database ont été interrogées le 22 et 23 février 2021. Les critères de repérage incluaient les études de langue allemande, anglaise et française publiées entre 2016 et 2021. Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont également été utilisés pour identifier des documents pertinents. Les autres sources d'information consultées sont les sites Web d'organisations nationales et

internationales, d'agences réglementaires, d'agences d'évaluation des technologies de la santé, d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels de différentes juridictions. Les détails de la stratégie sont présentés à l'[annexe D](#).

Mandat des comités consultatif, scientifique permanent des analyses de biologie médicale et d'excellence clinique en services de santé de l'INESSS

COMITÉ CONSULTATIF

Un comité consultatif a été mis sur pied pour accompagner l'INESSS dans la production de l'avis de pertinence clinique sur la détection de la mutation T790M de l'exon 20 du gène *EGFR* dans le cancer du poumon résistant aux inhibiteurs de l'*EGFR* sur ADN tumoral circulant (biopsie liquide). Son mandat consiste à soutenir l'équipe de l'Institut afin d'assurer la crédibilité scientifique des travaux, la pertinence clinique et de pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré. Les membres du comité ont été appelés à fournir de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Le comité consultatif était composé d'experts en hématologie et oncologie médicale et en anatomopathologie. Le recrutement des experts a été fait en collaboration avec les associations professionnelles concernées.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT DES ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE

Le CSABM a pour mandat d'analyser les données probantes recueillies par l'INESSS quant à leur utilité clinique, à leur validité clinique, à leurs coûts ainsi qu'à leurs implications sur les plans organisationnel et éthique. Il doit également formuler des recommandations au président-directeur général de l'INESSS, à l'intention du ministre de la Santé et des Services sociaux, concernant la pertinence d'inscrire les analyses de biologie médicale au Répertoire.

ANNEXE B

Tableaux d'extraction

Tableau B-1 Description des études retenues

DESCRIPTION D'ÉTUDES	OBJECTIFS – CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	RÉSULTATS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
<p>Auteurs et titre De Kock <i>et al.</i>, 2021 Therapy monitoring of EGFR-positive non-small-cell lung cancer patients using ddPCR multiplex assays</p> <p>Pays Pays-Bas</p> <p>Devis Étude de cohorte</p> <p>Description des échantillons Cohorte de 644 patients soupçonnés d'être atteints d'un carcinome du poumon. Six patients atteints d'un carcinome pulmonaire portaient les mutations L858R, Ex19Del, S768I or L861Q du gène <i>EGFR</i></p>	<p>Objectifs L'étude a porté sur la détection des mutations <i>EGFR</i> chez six patients grâce à une analyse multiplex ddPCR par biopsie liquide. Les résultats obtenus étaient ensuite comparés à la catégorisation clinique de la réponse tumorale sur la base des résultats de l'imagerie afin d'en évaluer la valeur ajoutée relativement à la réponse au traitement et à la gestion du traitement.</p> <p>Précisions méthodologiques Les variations à la hausse ou à la baisse de la concentration de l'ADN tumoral ont été établies à partir de deux concentrations consécutives. Le temps médian entre le premier prélèvement et le début du traitement était de 15 jours, et le temps médian entre le début du traitement et le premier suivi était de 21 jours. Les auteurs ont développé un duplex permettant de détecter les mutations de</p>	<p>Résultats Chez le patient B traité avec l'erlotinib, uniquement L858R était présente au diagnostic. T790M a été détectée après 200 jours, confirmant une résistance au traitement. Après 264 jours, une progression a été confirmée et le traitement a été changé pour osimertinib. Durant le traitement, la concentration de T790M est demeurée non détectable alors que celle de L858R demeurait élevée, suggérant que la maladie était en progression, laquelle a finalement été confirmée par radiologie. Le patient C a obtenu une réponse objective avec erlotinib et bévacizumab se traduisant par la diminution de la concentration de L858R. La réponse au traitement a duré 330 jours avec l'absence de L858R. En 430 jours, L858R est réapparu et T790M a été détectée montrant une progression, finalement confirmée par radiologie au jour 524. Après un changement de traitement avec l'osimertinib, les concentrations de L858R et T790M ont diminué, révélant ainsi une réponse.</p> <p>Conclusion La détection de T790M indique la progression et conduit à un changement de traitement vers l'osimertinib. Les auteurs jugent important de rapporter la concentration des mutations, mais</p>

DESCRIPTION D'ÉTUDES	OBJECTIFS – CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	RÉSULTATS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
	résistance aux ITK du gène <i>EGFR</i> : T790M et C797S	<p>aussi leur quantité relative afin d'obtenir un meilleur portrait de la réponse au traitement.</p> <p>Limite</p> <p>Le nombre limité de patients.</p> <p>Conflit d'intérêts</p> <p>L'article a partiellement été soutenu par la compagnie pharmaceutique AstraZeneca</p>
<p>Auteurs et titre Spence <i>et al.</i>, 2021 Clinical implementation of circulating tumour DNA testing for <i>EGFR</i>T790M for detection of treatment resistance in non-small cell lung cancer</p> <p>Pays Ontario, Canada</p> <p>Devis Étude de cohortes rétrospective</p> <p>Durée de l'étude Entre juillet 2017 et octobre 2018</p> <p>Provenance des données</p> <p>Description des échantillons - 343 patients ayant des résultats de biopsie liquide</p>	<p>Objectifs L'étude a porté sur la détection de T790M par biopsie liquide comme test de triage pour sélectionner les patients susceptibles de recevoir l'osimertinib et inclure les patients au résultat négatif dans une étude longitudinale qui permettra de contrôler l'apparition de T790M. L'analyse incluait également les mutations sensibilisantes : délétions exon 19 et L858R afin de vérifier l'excrétion tumorale.</p>	<p>Résultats 1^{er} test</p> <p>Des 343 patients qui avaient un résultat de biopsie liquide,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 24 % (82/343) T790M + - 50 % (171/343) T790M - - 26 % (90/343) Non concluant <p>Aucune corrélation clinique claire n'a pu être établie avec la présence de la mutation <i>EGFR</i>-T790M.</p> <p>Des 59 échantillons de patients qui, au préalable, avaient un résultat négatif au test, 14 % (8/59) ont eu un test positif après une série d'analyses en l'espace de 6 mois. Des patients qui ont subi des tests de sang séquentiels (15/35 : 43 % positifs par biopsie tissulaire), 13 % (2/15) ont eu un test positif de T790M en l'espace de 30 jours. Plus de 20 % (5/18) des patients qui avaient eu un test sanguin en l'espace de 90 jours ou plus ont reçu un résultat positif pour la détection d'<i>EGFR</i>-T790M.</p>

DESCRIPTION D'ÉTUDES	OBJECTIFS – CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	RÉSULTATS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)																			
<p>- 107 spécimens provenaient de l'UHN Medical Oncology - 236 spécimens venaient d'autres établissements de l'Ontario -Les tests de suivi thérapeutiques ont été effectués sur 84 patients qui avaient des niveaux non détectables d'ADN circulant tumoral à la détection initiale</p>		<p>Conclusion Selon les auteurs, la ddPCR aurait permis la détection de la mutation T790M chez 24 % des patients qui ont pu recevoir le traitement à l'osimertinib sans devoir subir la biopsie tissulaire.</p> <p>Limites En tout, 54 % (142/261) des patients n'ont pas été soumis au test pour les mutations sensibilisantes en raison de l'absence de rapport ou de l'identification d'autres mutations sensibilisantes.</p> <p>Financement – Ces travaux ont été partiellement financés par AstraZeneca et la Fondation du cancer Princess Margaret.</p> <p>Conflit d'intérêts – Aucun déclaré</p>																			
Performance diagnostique du rapport publié par Health Quality Ontario																					
<p>Auteurs et titre HQO, 2020 Cell-free circulating tumour DNA blood testing to detect EGFR T790M mutation in people with advanced non-small cell lung cancer: A health technology assessment</p> <p>Pays Canada</p> <p>Devis Rapport d'évaluation de technologie de la santé</p>	<p>Objectifs Évaluer la pertinence de financer publiquement le recours à la biopsie liquide comme test de triage pour détecter la mutation de résistance <i>EGFR</i>-T790M chez les personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules qui a progressé après un traitement avec un ITK <i>EGFR</i>. Les aspects touchant la performance diagnostique, l'utilité clinique, l'innocuité, l'efficience, l'impact budgétaire sous une perspective sociétale et la perspective des patients ont été retenus pour apprécier la valeur globale de l'analyse proposée.</p>	<p>Résultats Chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) la détection de la mutation <i>EGFR</i>-T790M par biopsie liquide.</p> <p>Méta-analyse à partir des études, modèle HSROC à effet aléatoire</p> <table border="1" data-bbox="1220 1036 1984 1325"> <thead> <tr> <th>Biopsie</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> <th>Sensibilité</th> <th>Spécificité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liquide</td> <td rowspan="2">89 %</td> <td rowspan="2">61 %</td> <td>68 %</td> <td>86 %</td> </tr> <tr> <td>ICr95 % : 46 % - 88 %</td> <td>ICr95 % : 62 % - 99 %</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tissulaire</td> <td rowspan="2">95 %</td> <td rowspan="2">79 %</td> <td>67 %</td> <td>79 %</td> </tr> <tr> <td>ICr95 % : 47 %-84 %</td> <td>ICr95 % : 55 %- 94 %</td> </tr> </tbody> </table>	Biopsie	VPP	VPN	Sensibilité	Spécificité	Liquide	89 %	61 %	68 %	86 %	ICr95 % : 46 % - 88 %	ICr95 % : 62 % - 99 %	Tissulaire	95 %	79 %	67 %	79 %	ICr95 % : 47 %-84 %	ICr95 % : 55 %- 94 %
Biopsie	VPP	VPN	Sensibilité	Spécificité																	
Liquide	89 %	61 %	68 %	86 %																	
			ICr95 % : 46 % - 88 %	ICr95 % : 62 % - 99 %																	
Tissulaire	95 %	79 %	67 %	79 %																	
			ICr95 % : 47 %-84 %	ICr95 % : 55 %- 94 %																	

DESCRIPTION D'ÉTUDES	OBJECTIFS – CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	RÉSULTATS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
<p>Durée de l'étude Période couverte par la recherche de littérature : 1^{er} janvier 2000 au 25 mai 2018</p> <p>Description des échantillons 19 études portant sur la performance diagnostique et 12 sur l'utilité clinique.</p> <p>Paramètres évalués Valeur diagnostique : sensibilité, spécificité, VPP, VPN, concordance. Utilité clinique : temps de réponse, survie sans progression, survie globale, taux de réponse, biopsies évitées et effets indésirables</p>	<p>Critères d'inclusion</p> <p><u>Études</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • méta-analyse, revues systématiques, ECR, études de cohortes comparatives et études cas-témoins en langue anglaise seulement <p><u>Participants</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CPNPC avec mutation <i>EGFR</i> sensibilisante qui a progressé durant la thérapie par ITK <i>EGFR</i> de 1^{re} ou 2^e génération <p><u>Intervention</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • biopsie liquide (seule ou en triage avec biopsie tissulaire) pour la détection de la mutation <i>EGFR</i> T790M <p><u>Compareur</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • biopsie tissulaire pour la mutation <i>EGFR</i> T790M 	<p>La concordance entre la biopsie liquide et la biopsie tissulaire variait de 50 % à 96 % (niveau : modéré)</p> <p>Aucune étude n'a rapporté l'utilisation de la biopsie liquide comme test de triage.</p> <p>Lorsque le CPNPC était traité de façon appropriée, la SSP était similaire chez les patients avec ou sans la mutation T790M détectée par biopsie liquide.</p> <p>Long temps d'attente pour la biopsie tissulaire (27 jours ouvrables) comparativement à la biopsie liquide (2 jours ouvrables). Plus de ressources sont requises pour faire la biopsie tissulaire.</p> <p>Conclusion Le rapport a déterminé que la biopsie liquide permettait d'identifier de façon non effractive une forte proportion de personnes portant la mutation <i>EGFR</i>-T790M. Toutefois, en raison de sa faible capacité à détecter les personnes qui ne portent pas cette mutation, la biopsie liquide est de ce fait utilisée comme test de triage, ce qui nécessite de pratiquer la biopsie tissulaire pour confirmer un test négatif de la biopsie liquide.</p> <p>Conflit d'intérêts Aucun</p>
Utilité clinique du rapport publié par Health Quality Ontario		
		<p>Notes</p> <p>Évaluation économique</p> <p>Selon la perspective sociétale aux États-Unis, en utilisant un seuil de propension à payer de 100 000 \$ par QALY et en</p>

DESCRIPTION D'ÉTUDES	OBJECTIFS – CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	RÉSULTATS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
		<p>comparant l'utilisation de la biopsie liquide pour le triage à son utilisation seule, un <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> (ICER) de 243 706 \$ par QALY s'est révélé inefficace. Selon la perspective chinoise, avec un seuil de propension à payer de 23 815 \$ par QALY, un ICER de 53 913 \$ par QALY a été calculé et était également non efficace par rapport à son coût.</p> <p>ICER calculé dans le HTA, 115 105 \$ par année de vie et 122 938 \$ par QALY lorsqu'on comparait uniquement la biopsie liquide et la biopsie tissulaire</p> <p>L'ICER comparant la BL (biopsie liquide) en test de triage à la BL employée seule était 117 046 \$ par année de vie et 175 502 \$ par QALY. L'ICER s'est avéré dominant lorsqu'on a comparé la BL seule à la BL comme test de triage ou la BL seule à la biopsie tissulaire.</p>
<p>Auteurs et titre Pender <i>et al.</i>, 2020 EGFR circulating tumour DNA testing: Identification of predictors of ctDNA detection and implications for survival outcomes</p> <p>Pays Canada</p> <p>Devis Étude rétrospective</p> <p>Durée de l'étude Février 2018 à mars 2019</p>	<p>Objectifs Identifier les facteurs associés aux patients, qui pourraient prédire la détection des mutations activatrices et de résistance d'<i>EGFR</i> dans l'ADN tumoral circulant</p> <p>Critères d'inclusion Tous les patients atteints d'un CPNPC avancé avec des mutations <i>EGFR</i> qui ont été détectées par biopsie liquide (détection de l'ADN tumoral circulant).</p> <p>Le site de progression était défini comme une lésion qui augmentait de 20 % de son volume ou de nouvelles lésions détectées par tomographie.</p>	<p>Résultats Sur les 177 patients, 136 n'ont subi qu'une seule biopsie liquide, alors qu'elle a été répétée pour 33 patients, dont 8 ont été soumis trois fois et plus au test.</p> <p>Résultat du génotypage <i>EGFR</i> à partir de tissu :</p> <p>54 % délétions de l'exon 19, 35 % L858R, 5 % une mutation inhabituelle, 5 % plus d'une mutation <i>EGFR</i> et 1 % avaient une mutation <i>de novo</i>.</p> <p>Traitement (durée médiane 14,9 mois) :</p> <p>65 % des patients : ITK de 1^{re} génération et 35 % de 2^e génération</p> <p>Le temps médian écoulé avant la biopsie liquide était de 16,9 mois.</p>

DESCRIPTION D'ÉTUDES	OBJECTIFS – CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	RÉSULTATS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
<p>Description des échantillons</p> <p>177 patients atteints de CPNPC avec mutation activatrice <i>EGFR</i> L'âge médian à la 1^{re} biopsie liquide était de 66 ans, 63 % des patients étaient des femmes tandis que 61 % étaient des non-fumeurs et 55 % des Asiatiques.</p> <p>Méthode de détection</p> <p>ddPCR Système Bio-Rad QX200 (Biorad laboratories, HerculesCalifornia)</p> <p>Paramètres évalués</p> <ul style="list-style-type: none"> - un test était jugé « vrai négatif » si la mutation activatrice d'origine était détectée dans l'ADN tumoral circulant et la mutation T790M ne l'était pas. - survie globale calculée à partir de la date de la biopsie liquide jusqu'à la mort ou à la dernière visite de suivi 		<p>Résultats de la 1^{re} biopsie liquide (n = 177)</p> <p>57 % mutations non détectables (sensibilisante ou T790M) 29 % positifs (sensibilisante et T790M) 13 % positifs (sensibilisante uniquement) 1 % positifs (T790M uniquement)</p> <p>Sensibilité du test : 43 % pour la détection d'<i>EGFR</i> à partir de l'ADN tumoral circulant.</p> <p>Résultats de la tomographie (n = 175)</p> <p>38 % 0 à 2 sites métastatiques, 31 % 3 à 5 sites et 31% > 6 sites.</p> <p>Le temps moyen entre la 1^{re} et la 2^e biopsie liquide : 1,6 mois (<i>interquartile range</i>, 0,7-2,9).</p> <p>47 patients qui ont initialement subi une biopsie liquide ont également subi une biopsie tissulaire qui a révélé la présence de la mutation T790M chez 15 patients.</p> <p>27/101 patients avec un résultat initial indéterminé en biopsie liquide ont subséquemment obtenu un test positif pour T790M. Ainsi, au total, 80 (45 %) patients avaient une mutation <i>EGFR</i>-T790M détectable soit par un 1^{er} et 2^e test de biopsie liquide ou par biopsie tissulaire. Par contre, 64 patients avaient des résultats indéterminés.</p> <p>Pronostic des patients</p> <p>La survie globale médiane calculée à partir de la première biopsie liquide était respectivement de 7,6 mois, de 24,1 mois et de 12,3 mois pour les patients dont : seulement la mutation sensibilisante d'origine (n = 33), seulement la mutation T790M</p>

DESCRIPTION D'ÉTUDES	OBJECTIFS – CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	RÉSULTATS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
		<p>(n = 80) ou aucune mutation (n = 64) n'a été détectée (p = 0,001).</p> <p>Conclusion Selon les auteurs, la présence de 3 à 5 sites de progression prédit la détection de l'ADN tumoral circulant.</p> <p>La présence d'ADN tumoral circulant <i>EGFR</i> sans la mutation T790M serait un indicateur de pronostic négatif associé à une maladie davantage en progression et à une survie globale réduite.</p> <p>Conflit d'intérêts Une majorité d'auteurs déclarent avoir obtenu des subventions et/ou des rémunérations de l'industrie pharmaceutique.</p> <p>Financement</p> <p>Notes Les auteurs mentionnent que l'utilisation d'une analyse maison non validée et non comparée avec une trousse commerciale approuvée est une limite. De plus, le test de référence (biopsie tissulaire) n'a pas été réalisée sur tous les échantillons.</p>
Diagnostic – test moléculaire (revue systématique et méta-analyse)		
<p>Auteurs et titre Zhang <i>et al.</i>, 2018</p> <p>Diagnostic accuracy of droplet digital PCR for detection of EGFR T790M mutation in circulating tumor DNA</p>	<p>Objectifs Déterminer la performance diagnostique de la ddPCR pour la détection de mutation <i>EGFR</i> T790M à partir d'une biopsie liquide.</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients atteints d'un CPNPC traités avec <i>ITK-EGFR</i> 	<p>Résultats La sensibilité et la spécificité de la ddPCR relativement à la détection de la mutation T790M dans un échantillon de biopsie liquide variaient entre 0 % et 100 % et entre 63,2 % et 100 %, respectivement. En analyse regroupée, la ddPCR montrait une performance de 70,1 % (IC 95 % : 62,7 - 76,7 %) sensibilité; 86,9 % (IC 95 % : 80,6 - 91,7 %) spécificité; 3,67 (IC 95 % : 2,33 - 5,79) PLR; 0,41 (IC 95 % : 0,32 - 0,55 %) NLR; et 10,83</p>

DESCRIPTION D'ÉTUDES	OBJECTIFS – CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	RÉSULTATS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
<p>Pays Chine</p> <p>Devis Revue systématique avec méta-analyse</p> <p>Provenance des données Étude sur la sensibilité et la spécificité du ddPCR pour la détection de la mutation T790M publiée avant le 11 octobre 2017</p> <p>Description des échantillons 11 études 298 patients (337 échantillons sanguins) pour qui des tests diagnostiques pour la mutation <i>EGFR</i>-T790M par biopsie liquide et tissulaire ont été inclus.</p> <p>Méthode de détection ddPCR</p> <p>Paramètres évalués Sensibilité, spécificité, VPP, VPN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utilise la biopsie tissulaire comme témoin • Rapporte les données nécessaires à l'analyse regroupée de la performance diagnostique. 	<p>(IC 95 % : 5,86 - 20,03) DOR avec l'aire sous la courbe SROC de 0,82.</p> <p>Le type de test a été identifié comme étant la cause la plus plausible de l'hétérogénéité relativement à la spécificité, avec la valeur de I^2 changeant de 48,9 % à 8,1 %.</p> <p>63,6 % des patients avaient déjà développé une résistance au <i>ITK-EGFR</i> au moment du test par biopsie liquide.</p> <p>La concordance entre la biopsie liquide et la biopsie tissulaire était de 81,2 %</p> <p>Conclusion Comparativement au COBAS et ARMS, les résultats combinés confirment que le ddPCR a une grande sensibilité, mais une spécificité relativement faible.</p> <p>Conflit d'intérêts Aucun</p> <p>Financement Transformation Projects of Sci-Tech Achievements of Sichuan Province and the Sci-Tech Support Program of Science and Technology Department of Sichuan Province (2016SZ0073).</p>

Tableau B-2 Guides de pratique clinique et lignes directrices

DESCRIPTION DU DOCUMENT, OBJECTIFS	RECOMMANDATIONS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
<p>Auteurs et titre NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2021 (Version 1.2022)</p> <p>Pays États-Unis</p>	<p>Résultats Toutes les recommandations sont de catégorie 2A, à moins d'une autre précision.</p> <p>Il n'existe pas de lignes directrices qui aurait établi des caractéristiques de performance de la biopsie liquide.</p> <p>L'utilisation de l'analyse de l'ADN tumoral circulant peut être envisagée dans les circonstances cliniques spécifiques telles que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si le patient est médicalement incapable de supporter l'échantillonnage effractif que requiert la biopsie tissulaire. - Dans le diagnostic initial, si après la confirmation d'un diagnostic de cancer du poumon non à petites cellules l'échantillon est trouvé insuffisant pour effectuer une analyse moléculaire, l'ADN tumoral circulant devrait être utilisé uniquement si un suivi médical basé sur l'analyse tissulaire est planifié pour tous les patients chez qui un oncogène pilote (<i>oncogenic driver</i>) n'a pas été trouvé. <p>Recommandation Selon les données actuelles, la détection de la mutation <i>EGFR-T790M</i> pourrait être faite à partir de la biopsie liquide en cas de progression de la maladie et en remplacement de la biopsie tissulaire. Si la biopsie liquide est négative, alors la biopsie tissulaire est recommandée.</p> <p>Recommandation sur les analyses pour détecter <i>EGFR-T790M</i> Toute analyse pour détecter <i>EGFR-T790M</i> devrait être conçue pour obtenir une sensibilité analytique d'une fraction allélique minimale de 5 %. La mutation originale sensibilisante (y compris la délétion de l'exon 19 et la mutation <i>EGFR-L858R</i>) pourrait être employée comme un contrôle interne dans plusieurs analyses afin de déterminer si la mutation T790M se trouve dans l'intervalle de détection même à un niveau sous-clonal.</p>

DESCRIPTION DU DOCUMENT, OBJECTIFS	RECOMMANDATIONS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
	<p>Recommandation sur la présence de la mutation <i>EGFR</i>-T790M</p> <p>En cas de détection de la mutation <i>EGFR</i>-T790M sans un traitement ITK, une consultation génétique ou un test génétique germlinal sont nécessaires. La détection d'une mutation germinale <i>EGFR</i>-T790M indique un risque élevé de cancer du poumon indépendamment du statut de fumeur [NCCN, 2022].</p>
<p>Auteurs et titre Planchard <i>et al.</i>, 2018</p> <p>Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p> <p>Dernière mise à jour 2018</p> <p>Pays Suisse</p> <p>Type de publication Lignes directrices</p>	<p>Recommandations</p> <p>Environ 90 % des mutations les plus fréquentes comprennent les délétions de l'exon 19, et la mutation de substitution <i>EGFR</i>-L858R de l'exon 21 devrait être incluse dans toute analyse de détection [I, A].</p> <p>Toutefois, il est recommandé d'inclure dans l'analyse la détection des exons 18 à 21 [III,B].</p> <p>La détection de l'ADN tumoral acellulaire à partir d'échantillons de sang est une approche acceptable pour détecter la mutation <i>EGFR</i>-T790M. Toutefois, du fait d'une sensibilité limitée, tous les patients qui ont reçu un résultat négatif après l'analyse de la biopsie liquide devraient subir la biopsie tissulaire [II, A].</p> <p>La biopsie liquide pourrait être réalisée avant la biopsie tumorale pour détecter la mutation <i>EGFR</i>-T790M. Toutefois, si le résultat de la biopsie liquide est négatif, la biopsie tissulaire est fortement recommandée en raison des risques de faux négatifs attribués à la biopsie liquide [III,A].</p> <p>Malgré la faible sensibilité de la biopsie liquide, elle détient le potentiel clinique de fournir de l'information utile qui peut dériver d'une série d'analyses répétitives durant le traitement. Par exemple, la disparition de certaines mutations sensibilisantes associée à une preuve clinique et radiologique de la réponse aux traitements ITK d'<i>EGFR</i> serait un indicateur de bon pronostic [IV,C].</p> <p>Pour le moment, ces découvertes sont exploratoires, puisqu'il n'existe pas de consensus sur quand et comment toute intervention clinique pourrait être gérée. Il ne fait aucun doute que ce type de contrôle moléculaire dans le futur offrira un avantage aux patients, qui se traduira en un bon nombre de scénarios différents.</p>

DESCRIPTION DU DOCUMENT, OBJECTIFS	RECOMMANDATIONS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
<p>Auteurs et titre Cheema <i>et al.</i>, 2020</p> <p>Consensus recommendations for optimizing biomarker testing to identify and treat advanced <i>EGFR</i>-mutated non-small-cell lung cancer</p> <p>Pays Canada</p> <p>Type de publication Comité d'experts multidisciplinaire</p> <p>Objectifs Élaborer des recommandations consensuelles sur l'analyse des biomarqueurs dans les cas de cancer du poumon en considérant les défis préanalytiques, analytiques et postanalytiques.</p>	<p>Résultats Recommandations pour l'analyse des biomarqueurs</p> <p>1-Lorsque la biopsie tissulaire contient peu de cellules tumorales, lorsque le temps alloué à la biopsie tissulaire est prolongé ou lorsque les procédures effractives pour obtenir un échantillon de tissu sont contre-indiquées, l'usage de la biopsie liquide pour la détection des mutations activatrices du gène <i>EGFR</i> et d'autres biomarqueurs est recommandé à la base et si disponible. Un résultat positif de biopsie liquide pour la détection d'une altération <i>actionnable</i> d'un biomarqueur doit réellement être jugé comme un vrai positif. En outre, un résultat négatif de biopsie liquide devrait être confirmé par une biopsie tissulaire.</p> <p>2-En cas de progression de la maladie après l'administration d'un <i>EGFR</i> ITK de 1^{re} ou de 2^e génération, la détection de la mutation <i>EGFR</i>-T790M qui confère une résistance devrait être effectuée. La biopsie liquide est recommandée comme test de base (initial), mais la biopsie tissulaire devrait être pratiquée lorsque la première est négative. La biopsie liquide consistant en la détection de l'ADN tumoral circulant devrait inclure la mutation <i>EGFR</i>-T790M et les mutations sensibilisantes d'<i>EGFR</i> dont l'identification servirait de confirmation de l'effusion tumorale.</p> <p>Autres positions du comité d'experts</p> <p>La biopsie liquide pourrait également être utilisée pour des tests complets de biomarqueurs chez les patients atteints d'un CPNPC. Ce test devrait inclure au moins le gène <i>EGFR</i> et les biomarqueurs qui sont actuellement recommandés dans la pratique de routine.</p> <p>La biopsie liquide est généralement préférée en raison de la réduction des risques et de sensation d'inconfort associés à la biopsie tissulaire. Elle est également « coût-efficace » pour effectuer des tests de suivi ou de monitoring. Une concordance importante entre les cas appariés de biopsie liquide et de biopsie tissulaire a été rapportée lors de l'analyse des mutations de résistance. Les biomarqueurs tumoraux circulants présenteraient l'avantage de refléter l'hétérogénéité intratumorale dans les cas de croissance tumorale active. Généralement, l'ADN tumoral circulant représente moins de 0,5 % de l'ADN circulant total dans une biopsie liquide. L'effusion de l'ADN tumoral circulant diffère d'une tumeur à l'autre et il peut être plus bas chez les patients dont la maladie ne progresse pas ou qui répondent au traitement, ce qui conduit potentiellement à des résultats faux négatifs. De ce fait,</p>

DESCRIPTION DU DOCUMENT, OBJECTIFS	RECOMMANDATIONS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
	<p>les mutations activatrices d'<i>EGFR</i> servent de témoins pour confirmer l'effusion tumorale et la présence d'une quantité adéquate de l'ADN tumoral dans l'échantillon.</p> <p>Dans une situation où il serait impossible d'appliquer une approche séquentielle, la biopsie tissulaire et la biopsie liquide pourraient être effectuées simultanément.</p> <p>Recommandation concernant le temps consacré aux analyses en général</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les laboratoires et les groupes de travail sur le cancer du poumon devraient établir une cible de temps à respecter pour délivrer un résultat de détection de biomarqueurs depuis le diagnostic, et cela dans le respect des facteurs locaux et contextuels et en tenant compte du temps écoulé entre l'établissement d'un diagnostic de CPNPC et la remise du rapport par l'oncologue traitant. - Le nombre total de jours écoulés à partir de la requête d'une analyse <i>EGFR</i> jusqu'à la production d'un rapport au médecin requérant ne devrait pas aller au-delà de 21 jours. - (pré-laboratoire) Le temps écoulé entre l'envoi d'un échantillon et sa réception par le laboratoire ne devrait pas excéder 3 jours ouvrables. (intralaboratoire) Le temps écoulé dans le laboratoire entre la réception de l'échantillon et la production d'un rapport ne devrait pas dépasser 10 jours ouvrables. (postlaboratoire) Le temps écoulé entre l'obtention des résultats et la production d'un rapport au médecin traitant devrait être de moins de 24 heures. <p>Une majorité d'auteurs déclarent avoir obtenu des subventions et/ou des rémunérations de l'industrie pharmaceutique.</p> <p>Plusieurs entreprises pharmaceutiques ont contribué financièrement à la réalisation de ces travaux.</p>
<p>Auteurs et titre Shin <i>et al.</i>, 2019</p> <p>Provisional Guideline recommendation for EGFR Gene mutation testing in liquid samples of lung cancer patients: A proposal by the Korean cardiopulmonary pathology study group</p>	<p>Résultats/ notes</p> <p>Admissibilité des patients Patients qui ont reçu un diagnostic d'adénocarcinome du poumon et qui présentent la mutation <i>EGFR</i></p> <p>Prélèvement des échantillons et extraction de l'ADN tumoral circulant Séparer le sang du plasma des échantillons. Les tubes conventionnels d'EDTA et tubes Streck analysés au cours d'une période de six heures.</p>

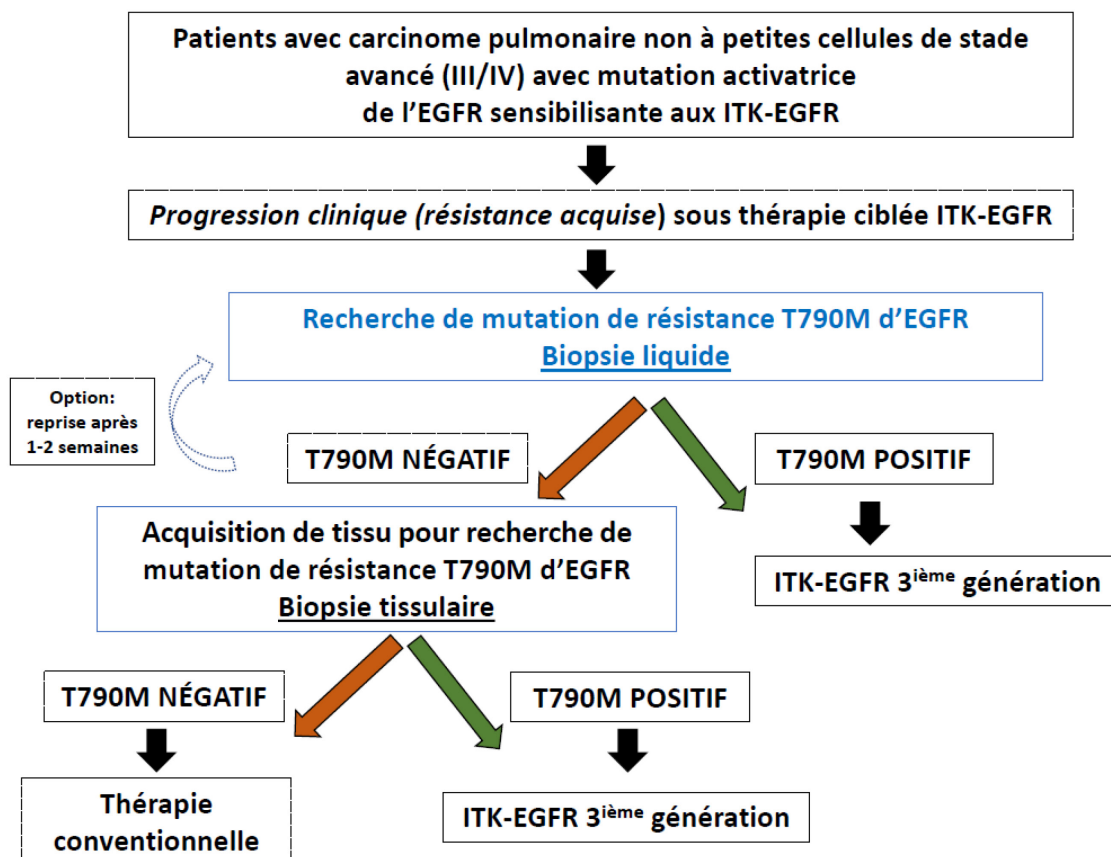
DESCRIPTION DU DOCUMENT, OBJECTIFS	RECOMMANDATIONS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
<p>Pays Corée du Sud</p> <p>Type d'article Lignes directrices</p>	<p>Le plasma est préférable au sérum qui pourrait être contaminé par l'ADN excrété des cellules immunes. La purification est une étape critique dans le processus de préservation de l'ADN tumoral.</p> <p>Détection de la mutation La PCR digitale et le séquençage de nouvelle génération sont encore loin d'être répandus dans le milieu clinique</p> <p>Proposition d'un programme de vérification externe de la qualité Étant donné que la biopsie liquide est une technologie non répandue, une assurance de la qualité rigoureuse est nécessaire, même si un programme spécifique d'évaluation de la qualité externe n'est pas recommandé.</p> <p>Rôle du pathologiste L'interprétation des résultats de la biopsie liquide requiert une connaissance vaste du cancer du poumon. La biopsie liquide est généralement effectuée chez les patients dont le statut mutationnel de l'<i>EGFR</i> est connu. Utiliser la mutation activatrice originale de l'<i>EGFR</i> comme contrôle interne pour démontrer la présence de l'ADN tumoral circulant.</p> <p>La communication entre les pathologistes, les cliniciens et les radiologistes est importante pour poursuivre le diagnostic et prendre en charge le cancer.</p> <p>Autres recommandations La mutation <i>EGFR</i> détectée par biopsie liquide est non effractive et pourrait être largement adoptée. Les laboratoires devraient développer leurs propres protocoles pour traiter leurs spécimens.</p> <p>Selon les auteurs, la biopsie tissulaire et la biopsie liquide sont toutes deux imparfaites, même si la sensibilité de la première est plus importante que celle de la seconde.</p> <p>Les auteurs précisent que l'absence de la mutation T790M dans le tissu tumoral, bien que présente dans le plasma, pourrait refléter une faible fréquence allélique, ce qui résulte en une faible réponse. Les deux méthodes sont donc complémentaires et devraient être sélectionnées en fonction de la condition de chaque patient.</p>

DESCRIPTION DU DOCUMENT, OBJECTIFS	RECOMMANDATIONS – CONCLUSIONS – LIMITES (NOTES)
	<p>Conclusion Les auteurs concluent que la biopsie liquide est une méthode prometteuse, sécuritaire et convenable. Toutefois, elle devrait être pratiquée avec précaution, et ce, en attendant d'accumuler plus de données.</p> <p>Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.</p>

ANNEXE C

Algorithmes simplifiés

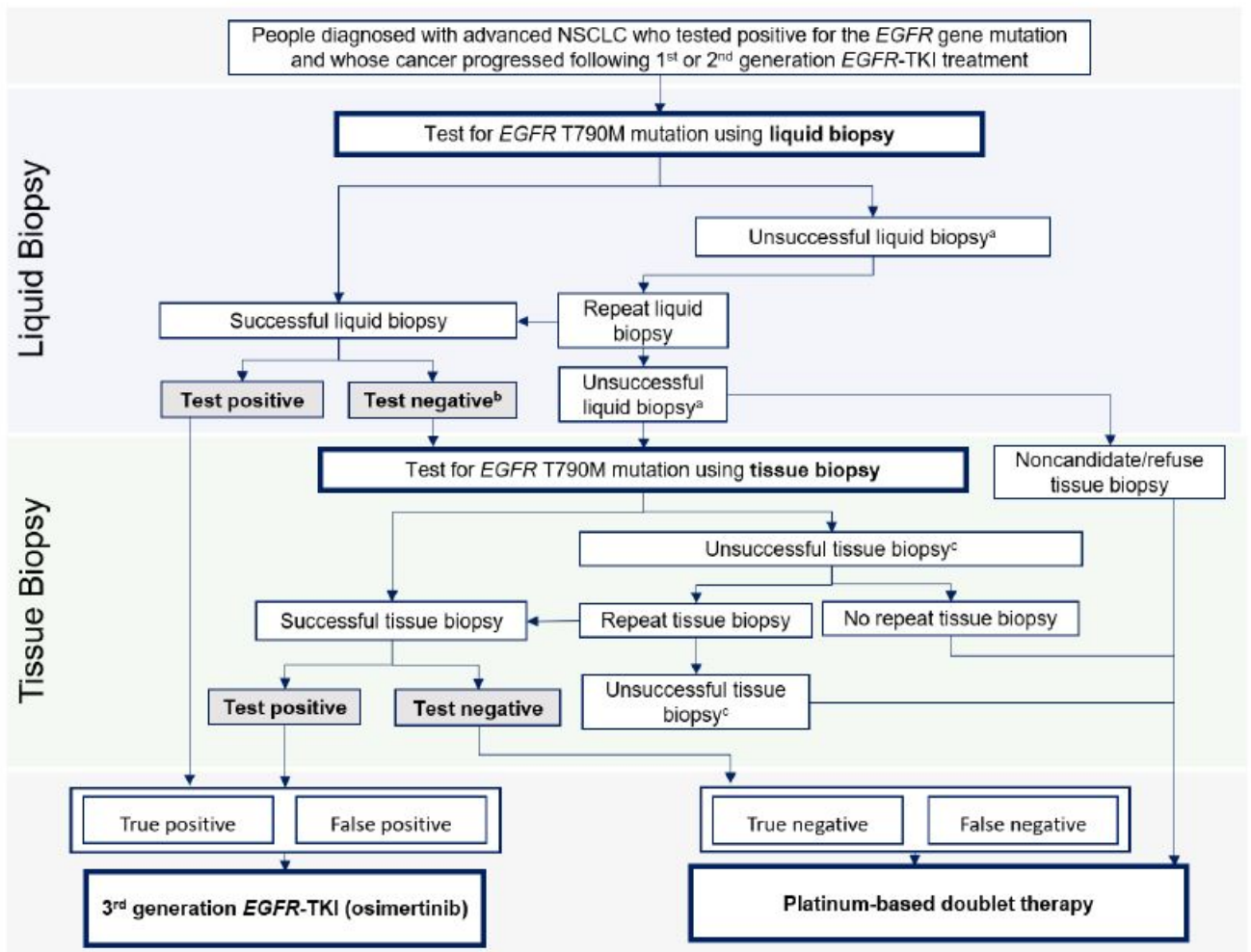
Figure C-1 Recherche de la mutation *EGFR*-T790M



Source : Algorithme proposé par le demandeur

Sigles : *EGFR* : récepteur du facteur de croissance épidermique; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase.

Figure C-2 Recherche de la mutation *EGFR*-T790M [HQO, 2020]



Source : Rapport du HQO, 2020.

ANNEXE D

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM)	
Date du repérage : février 2021	
Limites : 2016- ; anglais, français; allemand	
#1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
#2	lung non small cell cancer*[tiab] OR lung non small cell carcinoma*[tiab] OR non small cell lung cancer*[tiab] OR non small cell lung carcino*[tiab] OR non small cell pulmonary cancer*[tiab] OR non small cell pulmonary carcino*[tiab]
#3	lung nonsmall cell cancer*[tiab] OR lung nonsmall cell carcinoma*[tiab] OR nonsmall cell lung cancer*[tiab] OR nonsmall cell lung carcino*[tiab] OR nscl*[tiab] OR nonsmall cell pulmonary cancer*[tiab] OR nonsmall cell pulmonary carcino*[tiab]
#4	pulmonary non small cell cancer*[tiab] OR pulmonary non small cell carcinoma*[tiab]
#5	pulmonary nonsmall cell cancer*[tiab] OR pulmonary nonsmall cell carcinoma*[tiab]
#6	lung non small cell cancer*[ot] OR lung non small cell carcinoma*[ot] OR non small cell lung cancer*[ot] OR non small cell lung carcino*[ot] OR non small cell pulmonary cancer*[ot] OR non small cell pulmonary carcino*[ot]
#7	lung nonsmall cell cancer*[ot] OR lung nonsmall cell carcinoma*[ot] OR nonsmall cell lung cancer*[ot] OR nonsmall cell lung carcino*[ot] OR nscl*[ot] OR nonsmall cell pulmonary cancer*[ot] OR nonsmall cell pulmonary carcino*[ot]
#8	pulmonary non small cell cancer*[ot] OR pulmonary non small cell carcinoma*[ot]
#9	pulmonary nonsmall cell cancer*[ot] OR pulmonary nonsmall cell carcinoma*[ot] OR pulmonary nonsmall cell cancer*[ot] OR pulmonary nonsmall cell carcinoma*[ot]
#10	(lung[tiab] OR lungs[tiab] OR pulmonary[tiab]) AND adenocarcinoma*[tiab]
#11	(lung[ot] OR lungs[ot] OR pulmonary[ot]) AND adenocarcinoma*[ot]
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	EGFR Protein, Human[nm]
#14	EGFR[tiab] OR EGF receptor*[tiab] OR epidermal growth factor receptor*[tiab] OR epidermis growth factor receptor*[tiab]
#15	EGFR[ot] OR EGF receptor*[ot] OR epidermal growth factor receptor*[ot] OR epidermis growth factor receptor*[ot]
#16	#13 OR #14 OR #15
#17	#12 AND #16
#18	T790M[tiab] OR T790M[ot]
#19	#17 AND #18
#20	analysi*[tiab] OR detect*[tiab] OR diagnos*[tiab] OR exam*[tiab] OR screen*[tiab]
#21	analysi*[ot] OR detect*[ot] OR diagnos*[ot] OR exam*[ot] OR screen*[ot]
#22	#20 OR #21
#23	#19 AND #22
#24	Circulating Tumor DNA[mh]
#25	cell free DNA[tiab] OR cell-free tumor DNA[tiab] OR cell-free tumour DNA[tiab] OR circulating tumor DNA[tiab] OR circulating tumour DNA[tiab] OR cfDNA[tiab] OR plasmid DNA[tiab] OR plasma cell free DNA[tiab]
#26	cell free DNA[ot] OR cell-free tumor DNA[ot] OR cell-free tumour DNA[ot] OR circulating tumor DNA[ot] OR circulating tumour DNA[ot] OR cfDNA[ot] OR plasmid DNA[ot] OR plasma cell free DNA[ot]
#27	#24 OR #25 OR #26
#28	Biopsy[mh]

#29	biops*[tiab] OR biops*[ot]
#30	#28 OR #29
#31	#27 OR #30
#32	#23 AND #31
#33	High-Throughput Nucleotide Sequencing[mh]
#34	deep sequencing[tiab] OR high through-put nucleotide sequencing[tiab] OR high through-put sequence analysis[tiab] OR high through-put sequencing[tiab] OR high-throughput DNA sequencing[tiab] OR high throughput nucleotide sequence analysis[tiab] OR high throughput nucleotide sequencing[tiab] OR high-throughput RNA sequencing[tiab] OR high throughput sequence analysis[tiab] OR high-throughput sequencing[tiab] OR illumina sequencing[tiab] OR ion proton sequencing[tiab] OR ion torrent sequencing[tiab] OR massively-parallel sequencing[tiab] OR next generation sequence analysis[tiab] OR next-generation sequencing[tiab] OR next-gen sequence analysis[tiab] OR next-gen sequencing[tiab] OR NGS analysis[tiab] OR pyrosequencing[tiab]
#35	deep sequencing[ot] OR high through-put nucleotide sequencing[ot] OR high through-put sequence analysis[ot] OR high through-put sequencing[ot] OR high-throughput DNA sequencing[ot] OR high throughput nucleotide sequence analysis[ot] OR high throughput nucleotide sequencing[ot] OR high-throughput RNA sequencing[ot] OR high throughput sequence analysis[ot] OR high-throughput sequencing[ot] OR illumina sequencing[ot] OR ion proton sequencing[ot] OR ion torrent sequencing[ot] OR massively-parallel sequencing[ot] OR next generation sequence analysis[ot] OR next-generation sequencing[ot] OR next-gen sequence analysis[ot] OR next-gen sequencing[ot] OR NGS analysis[ot] OR pyrosequencing[ot]
#36	#33 OR #34 OR #35
#37	Polymerase Chain Reaction[mh]
#38	polymerase chain reaction[tiab] OR PCR[tiab] OR polymerase chain reaction[ot] OR PCR[ot]
#39	#37 OR #38
#40	Nucleic Acid Amplification Techniques[mh]
#41	amplification refractory mutation[tiab] OR DNA amplification technic*[tiab] OR DNA amplification technique*[tiab] OR nucleic acid amplification[tiab] OR RNA amplification technic*[tiab] OR RNA amplification technique*[tiab]
#42	amplification refractory mutation[ot] OR DNA amplification technic*[ot] OR DNA amplification technique*[ot] OR nucleic acid amplification[ot] OR RNA amplification technic*[ot] OR RNA amplification technique*[ot]
#43	#40 OR #41 OR #42
#44	#36 OR #39 OR #43
#45	#23 AND #44
#46	#32 OR #45
#47	Algorithms[mh] OR Clinical Conference[pt] OR Clinical Protocols[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conferences, NIH as topic[mh] OR Consensus Development Conferences as Topic[mh] OR Critical Pathways[mh] OR Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[mh:noexp] OR Health Planning Guidelines[mh] OR Practice Guideline[pt] OR Practice Guidelines as Topic[mh]
#48	algorithm*[tiab] OR best evidence[tiab] OR best practice*[tiab] OR (best[ti] AND practice*[ti]) OR clinical path[tiab] OR clinical paths[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR clinical protocol*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR consensus[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR evidence base*[tiab] OR evidence report*[tiab] OR evidence synthes*[tiab] OR guidance*[tiab] OR guide line*[tiab] OR gold standard*[tiab] OR guideline*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR practice based evidence[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR practice pathway*[tiab] OR practice protocol*[tiab] OR practice standard*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR research evidence*[tiab] OR standard*[ti] OR standard care*[tiab] OR standard practice*[tiab] OR standard of care[tiab] OR standard of practice*[tiab] OR standards of care[tiab]
#49	#47 OR #48

#50	Meta-Analysis[mh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Systematic Review[pt] OR Technology Assessment, Biomedical[mh]
#51	meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR meta review*[tiab] OR metareview*[tiab] OR meta synthesis[tiab] OR metasynthesis[tiab] OR overview of review*[tiab] OR overviews of review*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (review[tw] AND (medline[tiab] OR pubmed[tiab]) AND (cinahl[tiab] OR cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR psycinfo[tiab])) OR umbrella review*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology reassessment*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR integrative literature review*[tiab]
#52	#50 OR #51
#53	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Historical Article[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR editorial*[ti] OR historical article[ti] OR letter*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti]
#54	(#49 OR #52) NOT #53
#55	#46 AND #54
#56	Budgets[mh] OR Costs and Cost Analysis[mh] OR Decision Theory[mh] OR ec[sh] OR Economics, Medical[mh] OR Economics, Pharmaceutical[mh] OR Fees and Charges[mh] OR Financial Management[mh] OR Financial Support[mh] OR Markov Chains[mh] OR Models, Statistical[mh] OR Monte Carlo Method[mh]
#57	afford*[tw] OR budget*[tw] OR charge[tw] OR charges[tw] OR cheap*[tw] OR copayment*[tw] OR co-payment*[tw] OR cost[tw] OR costed[tw] OR costing[tw] OR costly[tw] OR costs[tw] OR decision tree*[tw] OR decision analys*[tw] OR decision model*[tw] OR discount*[tw] OR economic*[tw] OR (expenditure*[tw] NOT (energy[tw] OR oxygen[tw])) OR expensive[tw] OR fee[tw] OR fees[tw] OR financ*[tw] OR income*[tw] OR inexpensive[tw] OR markov*[tw] OR monetary value*[tw] OR monte carlo[tw] OR payment*[tw] OR pharmaco-economic*[tw] OR pharmaco-economic*[tw] OR price*[tw] OR pricing*[tw] OR reimburs*[tw] OR save money[tw] OR saves[tw] OR saving money[tw] OR savings[tw] OR sensitivity analys*[tw] OR value for money[tw] OR willingness to pay[tw]
#58	#56 OR #57
#59	#46 AND #58
#60	#46 NOT #55
#61	#55 OR #60

Embase (Ovid)	
Date du repérage : février 2021	
Limites : 2016- ; anglais, français, allemand	
1	Non Small Cell Lung Cancer/
2	(lung non small cell cancer* OR lung non small cell carcinoma* OR non small cell lung cancer* OR non small cell lung carcnicoma* OR non small cell pulmonary cancer* OR non small cell pulmonary carcnicoma*).ti,ab,kw
3	(lung nonsmall cell cancer* OR lung nonsmall cell carcinoma* OR nonsmall cell lung cancer* OR nonsmall cell lung carcnicoma* OR nsccl OR nonsmall cell pulmonary cancer* OR nonsmall cell pulmonary carcnicoma*).ti,ab,kw
4	(pulmonary non small cell cancer* OR pulmonary non small cell carcinoma*).ti,ab,kw
5	(pulmonary nonsmall cell cancer* OR pulmonary nonsmall cell carcinoma*).ti,ab,kw
6	((lung OR lungs OR pulmonary) AND adenocarcinoma*).ti,ab,kw
7	OR/1-6
8	Epidermal Growth Factor Receptor/

9	(EGFR OR EGF receptor* OR epidermal growth factor receptor* OR epidermis growth factor receptor*).ti,ab,kw
10	OR/8-9
11	7 AND 10
12	T790M.ti,ab,kw
13	11 AND 12
14	(analysi* OR detect* OR diagnos* OR exam* OR screen*).ti,ab,kw
15	13 AND 14
16	Circulating Tumor DNA/
17	(cell free DNA OR cell-free tumor DNA OR cell-free tumour DNA OR circulating tumor DNA OR circulating tumour DNA OR cfDNA OR plasmid DNA OR plasma cell free DNA).ti,ab,kw
18	OR/16-17
19	Biopsy/
20	biops*.ti,ab,kw
21	OR/19-20
22	18 OR 21
23	15 AND 22
24	High-Throughput Sequencing/
25	(deep sequencing OR high through-put nucleotide sequencing OR high through-put sequence analysis OR high through-put sequencing OR high-throughput DNA sequencing OR high throughput nucleotide sequence analysis OR high throughput nucleotide sequencing OR high-throughput RNA sequencing OR high throughput sequence analysis OR high-throughput sequencing OR illumina sequencing OR ion proton sequencing OR ion torrent sequencing OR massively-parallel sequencing OR next generation sequence analysis OR next-generation sequencing OR next-gen sequence analysis OR next-gen sequencing OR NGS analysis OR pyrosequencing).ti,ab,kw
26	OR/24-25
27	Polymerase Chain Reaction/
28	(polymerase chain reaction OR PCR).ti,ab,kw
29	OR/27-28
30	Nucleic Acid Amplification/
31	(amplification refractory mutation OR DNA amplification technic* OR DNA amplification technique* OR nucleic acid amplification OR RNA amplification technic* OR RNA amplification technique*).ti,ab,kw
32	OR/30-31
33	26 OR 29 OR 32
34	15 AND 33
35	23 OR 34
36	Algorithm/ OR Clinical Pathway/ OR Clinical Protocol/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Health Care Planning/ OR exp Practice Guideline/
37	(algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR CPG OR CPGs OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR gold standard* OR guidance* OR guideline* OR guide line* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR practice standard* OR recommendation* OR standard care* OR standard of care OR standards of care).ti,ab. OR standard*.ti.
38	OR/36-37
39	Biomedical Technology Assessment/ OR Meta Analysis/ OR "Meta Analysis (topic)"/ OR Systematic Review/ OR "Systematic Review (topic)"/
40	(HTA OR HTAs OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review*).ti,ab
41	review.tw. AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,ab
42	OR/39-41
43	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/
44	(case report* OR comment* OR editorial* OR historical article OR letter* OR reply OR replies).ti
45	OR/43-44

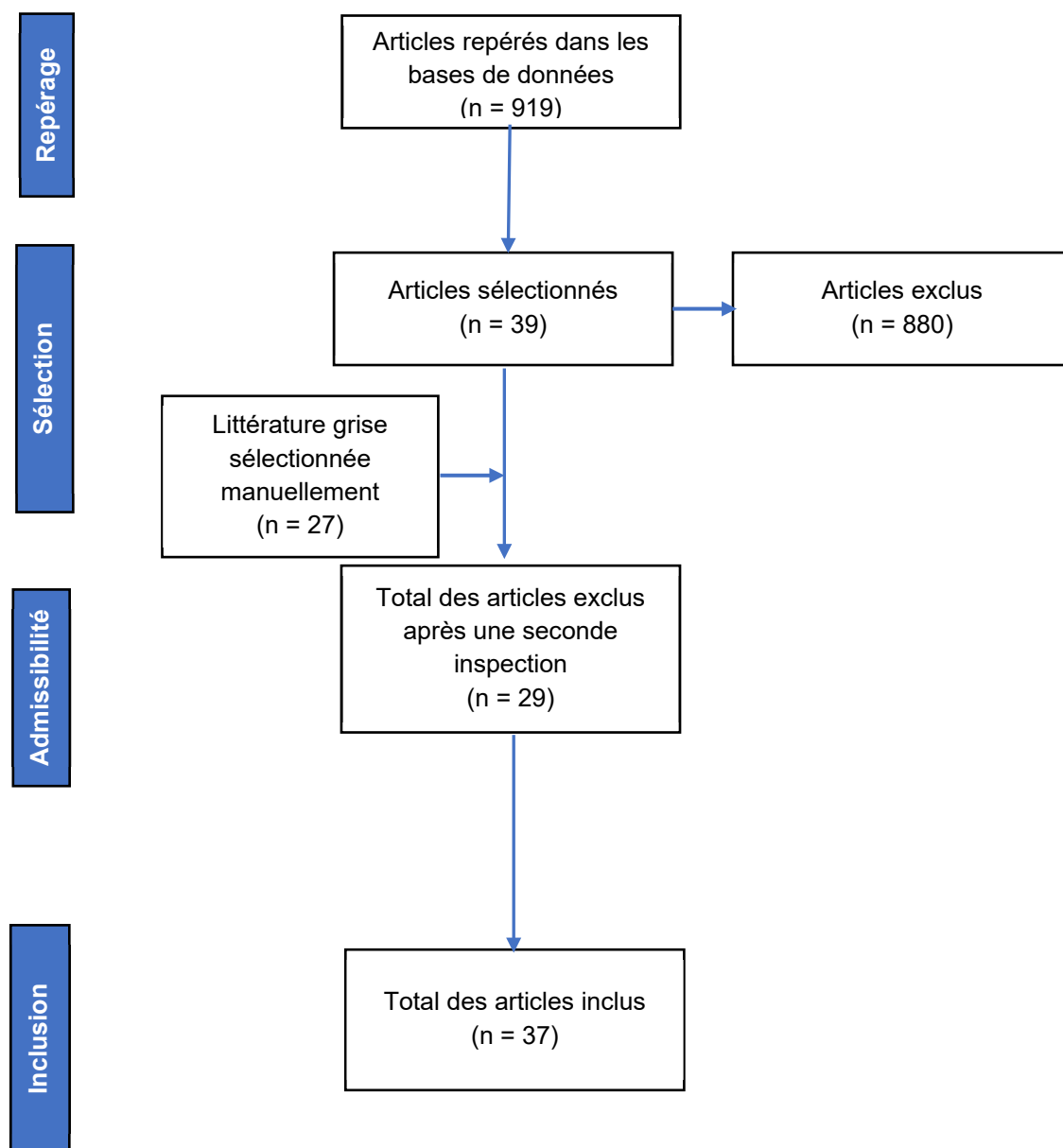
46	(38 OR 42) NOT 45
47	35 AND 46
48	Budget/ OR Cost/ OR Drug Cost/ OR exp Economic Aspect/ OR exp Economic Evaluation/ OR Economic Model/ OR Economics/ OR Economics, Medical/ OR Economics, Pharmaceutical/ OR exp Health Care Cost/ OR exp Health Economics/ OR Markov Chain/ OR Monte Carlo Method/ OR Pharmacoeconomics/ OR Statistical Model/
49	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path* OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economics OR price* OR pricing* OR reimburs* OR ((save OR saving) ADJ2 money) OR saves OR savings OR sensitivity analys* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 mone*) OR "willingness to pay").tw,hw,sh
50	OR/48-49
51	35 AND 50
52	35 NOT 47
53	47 OR 52

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database	
Date du repérage : février 2021	
Limites : 2016- ; anglais, français, allemand	
1	(lung non small cell cancer* OR lung non small cell carcinoma* OR non small cell lung cancer* OR non small cell lung carnico* OR non small cell pulmonary cancer* OR non small cell pulmonary carnico*).mp
2	(lung nonsmall cell cancer* OR lung nonsmall cell carcinoma* OR nonsmall cell lung cancer* OR nonsmall cell lung carnico* OR nsc* OR nonsmall cell pulmonary cancer* OR nonsmall cell pulmonary carnico*).mp
3	(pulmonary non small cell cancer* OR pulmonary non small cell carcinoma*).mp
4	(pulmonary nonsmall cell cancer* OR pulmonary nonsmall cell carcinoma*).mp
5	((lung OR lungs OR pulmonary) AND adenocarcinoma*).mp
6	OR/1-5
7	(EGFR OR EGF receptor* OR epidermal growth factor receptor* OR epidermis growth factor receptor*).mp
8	6 AND 7
9	T790M.mp
10	8 AND 9
11	(analysi* OR detect* OR diagnos* OR exam* OR screen*).mp
12	10 AND 11

ANNEXE E

Sélection des études (recherche documentaire effectuée en février et juillet 2021)

Figure E-1 Diagramme de flux des articles sélectionnés dans le présent avis



ANNEXE F

Recherche documentaire (littérature grise) effectuée en février et juillet 2021

Sites Web consultés (dernière consultation : janvier 2022) :

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2018/Tagrisso_2018_11.pdf
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 1; www.nccn.org
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): www.nice.org.uk
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): www.asco.org
- National Cancer Institute (NIH): www.cancer.gov

ANNEXE G

Résultats de la qualité méthodologique des guides de pratique clinique

Tableau G-1 Résultats issus de la grille AGREE II suivant l'évaluation des guides de pratique clinique par un évaluateur

Domaines d'évaluation	(NCCN, 2021)	(CEPC, 2020)	(KCPP, 2019)	ASCO (2018)	CAP, IASLC, AMP (2018)	(ESMO, 2018)
1 : Champ d'application et objectifs	15 / 21	15 / 21	6 / 21	19 / 21	21/21	10 / 21
2 : Participation des groupes concernés	15 / 21	12 / 21	9 / 21	15 / 21	20/21	5 / 21
3 : Rigueur du processus d'élaboration du guide	44 / 56	19 / 56	21 / 56	38 / 56	51/56	29 / 56
4 : Clarté et présentation	18 / 21	16 / 21	16 / 21	16 / 21	20/21	19 / 21
5 : Applicabilité	8 / 28	10 / 28	4 / 28	22 / 56	8/28	4 / 28
6 : Indépendance éditoriale	14 / 14	2 / 14	8 / 14	9 / 14	14 / 14	9 / 14
Qualité générale du guide	5	4	3	4	6	3
Recommandation de l'utilisation du guide (force)	Oui (Forte)	Oui (Faible)	Oui (Faible)	Oui (Modérée)	Oui (Forte)	Oui (Faible)

Les domaines qui ont été jugés déterminants pour formuler les recommandations sont indiqués en rouge

Sigles : AGREE II : *Appraisal of guidelines research and evaluation*; ASCO : American Society of Clinical Oncology [Kalemkerian *et al.*, 2018]; CAP : College of American Pathologists; IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer; AMP : Association for Molecular Pathology (AMP), [Lindeman *et al.*, 2018]; KCCP : Korean Cardiopulmonary Pathology Study Group [Shin *et al.*, 2019]; CEPC : Consensus d'experts pancanadien [Cheema *et al.*, 2020]; ESMO : European Society for Medical Oncology [Planchard *et al.*, 2018]; NCCN : National Comprehensive Cancer Network [NCCN,V5.2021].

ANNEXE H

Évaluation de la qualité du rapport de Health Quality Ontario à l'aide de la grille AMSTAR 2

AMSTAR Checklist

Printer Friendly Version

Article Name:

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:

- Population
- Intervention
- Comparator group
- Outcome

Optional (recommended)

- Timeframe for follow up

- Yes
- No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:

The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

- review question(s)
- a search strategy
- inclusion/exclusion criteria
- a risk of bias assessment

For Yes:

As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

- a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and
- a plan for investigating causes of heterogeneity
- a plan for investigating causes of heterogeneity

- Yes
- Partial Yes
- No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- Explanation for including only RCTs
- OR Explanation for including only NRSI
- OR Explanation for including both RCTs and NRSI

- Yes
- No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

- searched at least 2 databases (relevant to research question)
- provided key word and/or search strategy
- justified publication restrictions (e.g. language)

For Yes, should also have (all the following):

- searched the reference lists / bibliographies of included studies
- searched trial/study registries
- included/consulted content experts in the field
- where relevant, searched for grey literature
- conducted search within 24 months of completion of the review

- Yes
- Partial Yes
- No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include Yes
- OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. No
-

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies Yes
- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. No
-

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

- Yes
 Partial Yes
 No
-

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail
- described intervention in detail (including doses where relevant)
- described comparator in detail (including doses where relevant)
- described study's setting
- timeframe for follow-up

- Yes
 Partial Yes
 No
-

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, and
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, and
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
 Partial Yes
 No
 Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, and
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, and
 - selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome
- Yes
 Partial Yes
 No
 Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes:

- Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies
- Yes
 No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?**RCTs**

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
 - AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.
 - AND investigated the causes of any heterogeneity
- Yes
 No
 No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
 - AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
 - AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available
 - AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review
- Yes
 No
 No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
 - OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.
- Yes
 No
 No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
 - OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results
- Yes
 No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results
 - OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review
- Yes
 No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias
- Yes
 No
 No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR
 - The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest
- Yes
 No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

RÉFÉRENCES

- Castellanos-Rizaldos E, Grimm DG, Tadigotla V, Hurley J, Healy J, Neal PL, *et al.* Exosome-based detection of EGFR T790M in plasma from non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2018;24(12):2944-50.
- Chan DL, Toh GL, Goh LL. Clinical implementation of plasma EGFR T790M testing using droplet digital PCR in TKI-resistant NSCLC patients. *Exp Mol Pathol* 2020;116:104515.
- Cheema PK, Gomes M, Banerji S, Joubert P, Leighl NB, Melosky B, *et al.* Consensus recommendations for optimizing biomarker testing to identify and treat advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2020;27(6):321-9.
- College of American Pathologists (CAP). 2021 Surveys and Anatomic Pathology Education Programs [*programme d'analyse (code : CFDNA), p. 265*]. Northfield, IL : CAP; 2021. Disponible à : https://www.cgikk.com/CAP2021/CAP2021_Surveys_Catalog.pdf.
- Daigle JM. L'utilisation des courbes ROC dans l'évaluation des tests diagnostiques de laboratoire clinique : application à l'étude de la pneumonite d'hypersensibilité. Québec, Qc : Faculté des sciences et de génie, Université Laval; 2002. Disponible à : <https://www.mat.ulaval.ca/fileadmin/mat/documents/lrivest/EtudesGraduees/jmdaigle.pdf>.
- De Kock R, van den Borne B, Youssef-EI Soud M, Belderbos H, Brunsveld L, Scharnhorst V, Deiman B. Therapy monitoring of EGFR-positive non-small cell lung cancer patients using ddPCR multiplex assays. *J Mol Diagn* 2021;23(4):495-505.
- Goldman JW, Noor ZS, Remon J, Besse B, Rosenfeld N. Are liquid biopsies a surrogate for tissue EGFR testing? *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 1):i38-i46.
- Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, *et al.* Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1643-52.
- Health Quality Ontario (HQO). Cell-free circulating tumour DNA blood testing to detect EGFR T790M mutation in people with advanced non-small cell lung cancer: A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2020;20(5):1-176. Disponible à : <https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/hta-cell-free-circulating-tumour.pdf>.
- IJzerman MJ, de Boer J, Azad A, Degeling K, Geoghegan J, Hewitt C, *et al.* Towards routine implementation of liquid biopsies in cancer management: It is always too early, until suddenly it is too late. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(1):103.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tagrisso^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Juin 2017. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2017/Tagrisso_2017_06.pdf.
- 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.
- Li C, Jia R, Liu H, Zhang B, Wang C. EGFR T790M detection and osimertinib treatment response evaluation by liquid biopsy in lung adenocarcinoma patients with acquired resistance to first generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Diagn Pathol* 2018;13(1):49.
- Mannelli C. Tissue vs liquid biopsies for cancer detection: Ethical issues. *J Bioeth Inq* 2019;16(4):551-7.
- Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13(5):e195-e203.
- Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:84.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer. Version 1.2022. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2022. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- Pender A, Hughesman C, Law E, Kristanti A, McNeil K, Wong S, *et al.* EGFR circulating tumour DNA testing: Identification of predictors of ctDNA detection and implications for survival outcomes. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(4):1084-92.
- Perez-Toralla K, Pekin D, Bartolo JF, Garlan F, Nizard P, Laurent-Puig P, *et al.* PCR digitale en micro-compartiments – I. Détection sensible de séquences d'acides nucléiques rares. *Med Sci (Paris)* 2015;31(1):84-92.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
- Prabhakar CN. Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(2):110-8.
- Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, Alden RS, O'Connell A, Feeney N, *et al.* Prospective validation of rapid plasma genotyping for the detection of EGFR and kras mutations in advanced lung cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1014-22.

- Sakai K, Takahama T, Shimokawa M, Azuma K, Takeda M, Kato T, *et al.* Predicting osimertinib-treatment outcomes through EGFR mutant-fraction monitoring in the circulating tumor DNA of EGFR T790M-positive patients with non-small cell lung cancer (WJOG8815L). *Mol Oncol* 2021;15(1):126-37.
- Sesé M, Somoza R, Maestu I, Ureste MM, Sanchez A, Cordoba JF, *et al.* Validation of cell-free DNA collection tubes for determination of EGFR mutation status in liquid biopsy from NSCLC patients. *Oncol Ther* 2019;7(2):131-9.
- Shin DH, Shim HS, Kim TJ, Park HS, Choi Y, Kim WS, *et al.* Provisional guideline recommendation for EGFR gene mutation testing in liquid samples of lung cancer patients: A proposal by the Korean Cardiopulmonary Pathology Study Group. *J Pathol Transl Med* 2019;53(3):153-8.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer – Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon. Toronto, ON : SCC; 2020. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/2020-canadian-cancer-statistics-special-report/2020-canadian-cancer-statistics-special-report-fr.pdf>.
- Spence T, Perera S, Weiss J, Grenier S, Ranich L, Shepherd F, Stockley TL. Clinical implementation of circulating tumour DNA testing for EGFR T790M for detection of treatment resistance in non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 2021;74(2):91-7.
- Stockley T, Souza CA, Cheema PK, Melosky B, Kamel-Reid S, Tsao MS, *et al.* Evidence-based best practices for EGFR T790M testing in lung cancer in Canada. *Curr Oncol* 2018;25(2):163-9.
- Takeda M et Nakagawa K. First- and second-generation EGFR-TKIs are all replaced to osimertinib in chemo-naive EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer? *Int J Mol Sci* 2019;20(1):146.
- Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, *et al.* Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol* 2017;35(12):1288-96.
- Zhang R, Chen B, Tong X, Wang Y, Wang C, Jin J, *et al.* Diagnostic accuracy of droplet digital PCR for detection of EGFR T790M mutation in circulating tumor DNA. *Cancer Manag Res* 2018;10:1209-18.
- Zheng D, Ye X, Zhang MZ, Sun Y, Wang JY, Ni J, *et al.* Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance. *Sci Rep* 2016;6:20913.

*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

