

## CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION DES PANELS MULTIGÉNIQUES POUR LES TUMEURS SOLIDES ET MEILLEURES PRATIQUES DE STRATIFICATION DES BIOMARQUEURS SOMATIQUES

**Cynthia Mbuya-Bienge, M.Sc., PhD (c.)**  
Unité de biologie médicale et génomique

**Coordination scientifique, volet clinique :**  
**Éric Potvin, PhD**

**Direction :**  
**Sylvie Bouchard, B. Pharm, D.P.H., M.B.A**

Congrès virtuel du Programme Québécois de Cancérologie 2023  
16 novembre 2023



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

**Québec**



# 1. INTRODUCTION

## Mandat

Travaux réalisés dans le cadre du mandat du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM) visant le rapatriement d'analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG).

## Objectifs

1. Évaluer la pertinence et les enjeux associés à la trousse commerciale Ampliseq<sup>MC</sup> pour le Focus Panel d'Illumina dans une perspective globale du système de santé québécois.
2. Évaluer les modalités optimales d'implantation de cette trousse.

## Méthodologie

1. Revue rapide de la documentation scientifique clinique et économique et consultation auprès d'experts québécois.
2. Revue de la littérature de documents de synthèse traitant de l'interprétation, de la divulgation et de la classification de biomarqueurs somatiques.

# 1.1 FOCUS PANEL<sup>MC</sup>

- Trousse permettant l'analyse simultanée de l'ADN et de l'ARN.
- 52 gènes
- Six (6) indications :
  - Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)
  - Cancer colorectal
  - Tumeur stromale gastro-intestinale
  - Mélanome
  - Cancer de la thyroïde
  - Cancer de la vessie / carcinome urothélial

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

\*Gènes ciblés par le demandeur.

## 2. CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION



### Enjeux cliniques

- Mise en place d'un mécanisme de veille scientifique afin de maintenir à jour une liste de biomarqueurs pertinents.
- Réalisation d'analyses de gènes pour lesquels la pertinence n'a pas été reconnue dans le contexte québécois.



### Enjeux organisationnels

- Difficulté de conserver un temps réponse adéquat pour avoir le résultat des analyses.
- Uniformisation des critères d'accès et de prise en charge des patients à l'échelle provinciale.
- Gestion des demandes d'accès pour des médicaments non-inscrits aux listes.



### Enjeux éthiques, sociaux, juridiques

- Iniquité d'accès à l'information provenant du profilage moléculaire exposant à une iniquité d'accès à des traitements.
- Questionnement sur les enjeux éthiques et légaux de la non-divulgence de l'ensemble de l'information générée par le Focus Panel<sup>MC</sup>.

# 3. MODALITÉS D'IMPLANTATION

- Cinq (5) stratégies de classification des variants somatiques ou des thérapies pour les tumeurs solides organisées en tiers selon le niveau de preuve scientifique :
  - AMP/ASCO/CAP (États-Unis)
  - Le système ESCAT de l'ESMO (Europe)
  - NCT – Master (Allemagne)
  - University Health Network (Canada)
  - TOPOGRAPH (Australie)
- Divulgarion des variants ou biomarqueurs somatiques :
  - AMP/ ASCO/ CAP : Rapporter les tiers I à III par ordre décroissant de leur importance clinique.
  - ESMO : Aucun bénéfices cliniques au-delà du tiers I de l'échelle ESCAT.

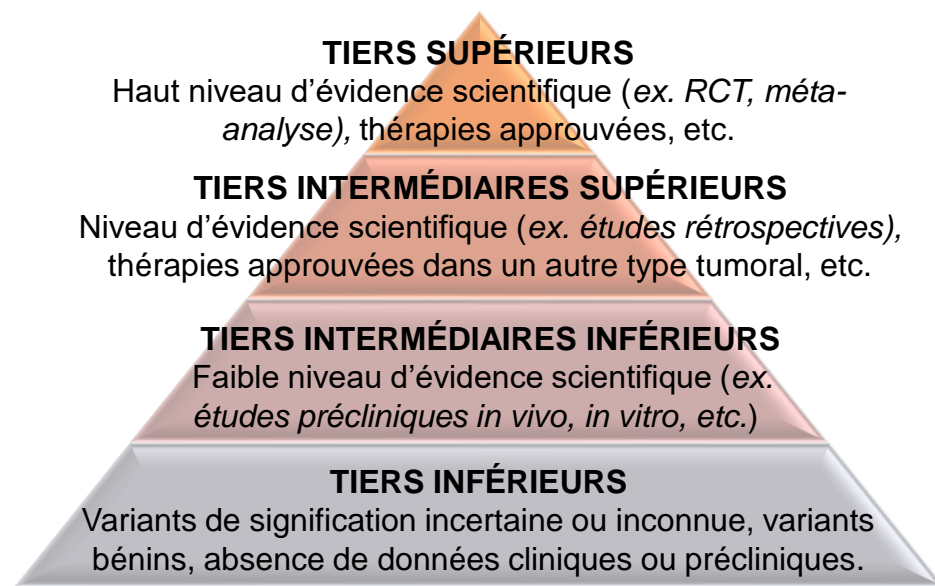


Figure 1. Tiers harmonisés par l'INESSS selon les niveaux de preuves

## 4. CONCLUSION

- Le SNG offre l'avantage de tester simultanément plusieurs marqueurs à partir d'une faible quantité de matériel biologique et aurait un potentiel d'améliorer le flux de travail notamment pour le CPNPC.
- Plusieurs préoccupations ont été soulevées et encouragent la prudence dans le déploiement d'une telle analyse pour plusieurs tumeurs solides.
- L'implantation d'un système de classification des variants ou des thérapies, qui serait fondé sur des niveaux de preuve d'*actionabilité* des biomarqueurs et adapté au contexte québécois, permettrait d'harmoniser les pratiques.

## Québec

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage

Québec (Québec) G1V 4M3

Téléphone : 418 643-1339

Télécopieur : 418 646-8349

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

[inesss@inesss.qc.ca](mailto:inesss@inesss.qc.ca)



## Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200

Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 514 873-2563

Télécopieur : 514 873-1369



TIE R*	AMP / CAP / ASCO États-Unis [Li, 2017] <sup>a</sup>	TOPOGRAPH Australie [Lin, 2021]	ESMO – ESCAT Europe [Mateo, 2017]	NCT – MASTER Allemagne [Horak, 2021]	University Health Network Canada [Sukhai, 2015]
TIERS SUPÉRIEURS	IA : Thérapies approuvées par la FDA / inclusion dans des GPC comme biomarqueur diagnostique, pronostique ou prédictif de la réponse à un traitement  IB : Études de haut niveau de preuves avec consensus d'experts dans le domaine	1A : Thérapies approuvées par la TGA et remboursées par la PBS  1B : Thérapies approuvées par la TGA non-remboursées par la PBS  2 : Thérapies standards approuvées par d'autres agents régulateurs / inclusion dans des GPC / essais cliniques de phase 3 / essais cliniques de phase 2 (incluant basket trials) avec efficacité exceptionnelle  R1 : Thérapies standards non recommandées en présence du biomarqueur tel qu'indiqué par des agents régulateurs ou des guides de pratique clinique	IA : Essais cliniques prospectifs randomisés dans le type tumoral d'intérêt  IB : Essais cliniques prospectifs non-randomisés dans le type tumoral d'intérêt  IC : Essais cliniques sur différents types tumoraux ou basket trials avec bénéfice clinique similaire dans tous les types tumoraux	m1A : Étude prospective puissante ou méta-analyse dans le type tumoral d'intérêt	1 : Variants cliniquement actionnables dans le type tumoral / histologie d'intérêt
TIERS INTERMÉDIAIRES SUPÉRIEURS	IIIC : Thérapies approuvées par la FDA pour un type tumoral différent / critères d'inclusion pour des essais cliniques / plusieurs études publiées avec un certain consensus	3A : Sous-groupe exploratoire d'essais cliniques de phase 3 / essais cliniques de phase 2 (incluant basket trials) prospectifs positifs / essais cliniques prospective puissante de phase 1 avec efficacité exceptionnelle  3B : Thérapies standards approuvées par la TGA, la FDA ou des lignes directrices (équivalent des tiers 1 à 3A) dans un autre type tumoral  R2 : Thérapies prédictives du manque d'activité antitumorale en présence du biomarqueur basée sur des preuves cliniques ou précliniques convaincantes	IIIA : Études rétrospectives sur le type tumoral d'intérêt  IIIB : Essais cliniques prospectifs, mais aucune donnée disponible sur les critères de survie  IIIA : Même définition que tier I et II, mais dans un type tumoral différent.	m1B : Étude rétrospective ou une étude cas-témoin puissante dans le type tumoral d'intérêt  m1C : Études de cas dans le type tumoral d'intérêt  m2A : Étude prospective puissante ou méta-analyse dans un autre type tumoral  m2B : Étude rétrospective ou une étude cas-témoin puissante dans un autre type tumoral  m2C : Études de cas dans un autre type tumoral  m3 : Données précliniques in vitro ou in vivo	2 : Variants cliniquement actionnables dans un autre type tumoral / histologie
TIERS INTERMÉDIAIRES INFÉRIEURS	IIID : Études précliniques / quelques rapports de cas sans consensus	4A : Sous-groupes exploratoires d'essais cliniques de phase 2 (incluant basket trials) ou équivalent / essais cliniques de phase 1 / études rétrospectives / registres de real-world data / études de cas ou séries de cas / registre d'essais cliniques / recherche préclinique  4B : Même que 4A mais dans un autre type tumoral	IIIB : Altération avec un impact prédit dans la même voie ou gène que le tier I, mais sans données cliniques  IV : Preuves précliniques d'actionnabilité <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IVA : Preuves précliniques in vivo ou in vitro</li> <li>▪ IVB : Preuves in silico</li> </ul> V : Réponses objectives dans des études prospectives, mais pas d'amélioration des résultats de santé		3 : Biomarqueurs établis comme actionnables dans le type tumoral / histologie d'intérêt dont le variant spécifique n'est pas couramment rapportée dans le gène d'intérêt  4 : Biomarqueurs établis comme actionnable dans un autre type tumoral / histologie dont le variant spécifique n'est pas couramment rapportée dans le gène d'intérêt
TIERS INFÉRIEURS	III : Variants de signification clinique inconnue ou incertaine  (non observé à une fréquence allélique significative dans les bases de données populationnelles, de sous-populations, pan-cancer ou de tumeur spécifique / absence de de preuves d'association avec le cancer)  IV : Variants bénins ou probablement bénins  (observé à une fréquence allélique significative dans des bases de données populationnelles ou de sous-populations / aucune preuve d'une association avec un cancer)		X : Variants bénins / aucune preuve d'actionnabilité	m4 : Aucune données cliniques ou précliniques	5 : Aucune actionnabilité pour aucun variant dans le gène d'intérêt dans aucun type tumoral / histologie <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5A : Aucune étude adéquate n'a établi d'actionnabilité pour ce variant dans le gène d'intérêt dans aucun type tumoral / histologie</li> <li>▪ 5B : Variant(s) dans le gène d'intérêt n'ont pas été établis comme cliniquement exploitable(s) dans le type tumoral / histologie d'intérêt</li> </ul>



**Tableau 2 Classification des gènes<sup>a</sup> associés aux tumeurs solides du Focus Panel (Illumina<sup>MC</sup>) concernant le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) selon les différents systèmes repérés**

GÈNE / BIOMARQUEUR	SOCIÉTÉ SAVANTE [AUTEUR, ANNÉE], PAYS					TIERS <sup>b</sup>
	AMP/ASCO/CAP Li, 2017	TOPOGRAPH Lin, 2021	ESCAT/ESMO Mateo, 2018	NCT Horak, 2022	UHN Sukhai, 2016	
	ÉTATS-UNIS	AUSTRALIE	EUROPE	ALLEMAGNE	CANADA	
ALK	IA	IA	IA	m1A-Z	1	1
AKT1	IIC	3B	IIIA	m2A	4	3
AKT3	IID	4B	IVA	m3	4	3
BRAF	IA	IB	IB	m1A-Z	1	1
EGFR	IA	IA	IA	m1A	1	1
ERBB2 (HER2)	IIC	2	IIB	m2A	2	2
ERBB4	IID	4	IIIA	m1B	3	2/3
ESR1 (ER)	IIC	3B	IIIA	m2A	4	2/3
FGFR1	IIC	4	IVA	m3	3	2/3
FGFR2	IIC	4	IIIB	m1C	3	2/3
HRAS	IIC	4B	IIIB	m2A	4	2/3
IDH1	IIC	3B	IIIA	m2A	2	2/3
IDH2	IID	4	IVA	m3	4	2/3
KIT	IIC	3B	IIIA	m2A	2	2/3
KRAS	IIC	2	IIB	m2A	2	1/2
MAP2K1	IID	4	IIIB	m1C	3	2/3
MAP2K2	IIC	3B	IIIA	m2A	4	2/3
MET	IA	IB	IB	m1A	1	1
MTOR	IID	4B	V	m4	4	3/4
NTRK1/2/3	IA	IB	IC	m1A-Z	1	1
RAF1	IID	4B	V	m2C	4	3/4
RET	IA	2	IC	m1A	1	1
ROS1	IA	IA	IB	m1A-Z	1	1
PDGFRA	IIC	3B	IIIA	m2A	2	2/3
SMO	IID	4	IVA	m3	4	3

Sigles : AMP : Association for Molecular Pathology; ASCO : American Society of Clinical Oncology; CAP : College of American Pathologists; ESCAT : ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; ESMO : European Society for Medical Oncology; NCT : National Center for Tumor Diseases; TOPOGRAPH : *Therapy-Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anti-cancer Pharmaceuticals*; UHN : University Health Network.

Légende : Les gènes en bleu représentent ceux qu'il est prévu de rapporter au Québec (RQDM).

<sup>a</sup> Seules les classifications associées au niveau de preuve le plus élevé pour un gène sont présentées.

<sup>b</sup> Tiers harmonisés : regroupement des différents tiers qui ont une signification similaire ou comparable entre les différents systèmes relativement à l'actionabilité clinique des biomarqueurs et aux niveaux de preuve associés. 1 : tiers supérieurs; 2 : tiers intermédiaires supérieurs; 3 : tiers intermédiaires inférieurs; 4 : tiers inférieurs.

<sup>\*\*</sup> Les gènes suivants ne possèdent pas assez d'information quant à leur niveau de preuve dans le cas du CPNPC pour permettre leur classification selon les différentes stratégies : AR, CTNNB1, DDR2, GNA11, GNAQ, JAK1/2/3, ABL1, AXL, MYC, MYCN.

**Tableau 3 Classification des gènes prédictifs d'une résistance à certains médicaments associés aux tumeurs solides du Focus Panel (Illumina<sup>MC</sup>) concernant le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) selon les différents systèmes repérés**

GÈNE / BIOMARQUEUR	SOCIÉTÉ SAVANTE [AUTEUR, ANNÉE], PAYS					TIERS*
	AMP/ASCO/CAP Li, 2017	TOPOGRAPH Lin, 2021	ESCAT/ESMO Mateo, 2018	NCT Horak, 2022	UHN Sukhai, 2016	
	ÉTATS-UNIS	AUSTRALIE	EUROPE	ALLEMAGNE	CANADA	
<i>BRAF</i>	IIC	R2	IIA	m1C	2	2
<i>CCND1</i>	III	R2	V	m4	5A	2-4
<i>CDK4/6</i>	III	R2	V	m4	5A	2-4
<i>ERBB3</i>	IID	R2	IVA	m3	3	2/3
<i>EGFR</i>	IB	R2	IB	m1A	1	1/2
<i>FGFR3</i>	IID	R2	IIIB	m4-R	3	2/3
<i>FGFR4</i>	IID	R2	IVA	m3	4	2/3
<i>MET</i>	IIC	R2	IIB	m1C-R	2	2
<i>NRAS</i>	IID	R2	IVA	m3	3	3
<i>PIK3CA</i>	IIC	R2	IIIA	m2B	3	2/3

Sigles : AMP : Association for Molecular Pathology; ASCO : American Society of Clinical Oncology; CAP : College of American Pathologists; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; NCT : National Center for Tumor Diseases; TOPOGRAPH : *Therapy-Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anti-cancer Pharmaceuticals*; UHN : University Health Network.

Légende : Les gènes en bleu représentent ceux ciblés par le demandeur (RQDM).

\* Tiers harmonisés : regroupement des différents tiers qui ont une signification similaire ou comparable entre les différents systèmes relativement à l'actionnabilité clinique des biomarqueurs et des niveaux de preuve associés. 1 : tiers supérieurs; 2 : tiers intermédiaires supérieurs; 3 : tiers intermédiaires inférieurs; 4 : tiers inférieurs.